

Université Paris Descartes

Ecole doctorale Cerveau Cognition Comportement

Centre Psychiatrie et Neurosciences – Inserm U894

Hétérogénéité Neuropsychologique et Corrélats Structurels du Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité.

Par Thomas Villemonteix

Thèse de doctorat de Psychologie

Dirigée par Isabelle Massat et Philip Gorwood

Présentée et soutenue publiquement le 07/05/2015

Devant un jury composé de :

Chrystel BESCHE-RICHARD, Professeure de Psychologie, Université de Reims Champagne-Ardenne, Institut Universitaire de France, Rapporteuse, Présidente du Jury

David DA FONSECA, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, Université Aix-Marseille, Institut de Neurosciences de la Timone, Rapporteur

Sylvie BERTHOZ, Psychologue, Chargée de Recherches, HDR, Unité INSERM Santé Mentale et Santé Publique U1178, Examinatrice

Stéphane DE BRITO, Independent Research Fellow, Birmingham University, United Kingdom, Examineur

Isabelle MASSAT, Chercheuse qualifiée du Fonds National de la Recherche Scientifique, Université Libre de Bruxelles, Laboratoire de Neurologie Expérimentale, Belgique, Directrice de Thèse

Philip GORWOOD, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, Université Paris-5, Centre Psychiatrie et Neurosciences, Co-Directeur de Thèse

Mots clés (français) : Trouble déficit de l'Attention / Hyperactivité ; Dysrégulation émotionnelle ; Morphométrie Voxel-à-voxel ; Imagerie cérébrale Structurale ; Genre ; Méthylphénidate ; Catéchol-O-méthyltransferase (COMT) ; IRM.

Résumé (français) : Succédant à une théorisation centrée sur le rôle des déficits des fonctions exécutives, les modèles contemporains du trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) mettent en avant l'hétérogénéité d'une catégorie diagnostique impliquant des déficits neuropsychologiques, voies cérébrales et mécanismes étiopathogéniques multiples. En dépit de cette évolution, la majorité des études d'imagerie cérébrale des corrélats structurels du trouble menées à ce jour ont été conduites au niveau de la catégorie diagnostique, sans spécification supplémentaire. Cette approche comparant en moyenne un groupe de patients avec TDAH à un groupe de sujets sains a donné des résultats très variables d'une étude à l'autre, la comparaison inter-étude étant toutefois rendue difficile par la présence de facteurs confondants, tels que des différences en terme de régions d'intérêt examinées, de comorbidités acceptées chez les patients, de pourcentages de sujets masculins et féminins, de fenêtre d'âge sélectionnée, de méthodologie d'analyse ou encore de pourcentage de patients traités par méthylphénidate.

Dans ce doctorat, nous nous sommes appuyés sur la morphométrie voxel-à-voxel pour isoler l'influence sur les volumes de matière grise de deux facteurs d'hétérogénéité intra-catégorielle dans le TDAH : le genre d'une part, et un polymorphisme génétique (Val158Met du gène Catéchol-O-méthyltransferase (COMT)) d'autre part ; ces deux facteurs présentant l'intérêt de moduler le risque associé de développer un trouble de type externalisé. Nous avons également comparé les volumes de matière grise d'enfants avec TDAH ayant reçu un traitement par méthylphénidate, de patients n'ayant jamais été exposé à la médication, et de sujet sains. Ces recherches expérimentales ont été inscrites dans une discussion plus générale de l'hétérogénéité des résultats de la littérature structurelle consacrée au TDAH et des sources neuropsychologiques de cette hétérogénéité.

Dans notre étude des effets du genre sur les volumes de matière grise dans le TDAH, nous reportons pour la première fois une interaction entre genre et diagnostic, avec des corrélats structurels du trouble différents chez les garçons et les filles avec TDAH dans des régions de la ligne médiane du cerveau, impliquées à la fois dans la régulation émotionnelle et dans le fonctionnement du mode de réseau par défaut. Nous suggérons que ces différences structurelles pourraient contribuer aux différences de risque associé pour les troubles internalisés et externalisés présentées par les garçons et filles avec TDAH.

Dans notre étude explorant l'influence du polymorphisme Val158Met sur les volumes de matière grise, nous mettons en évidence une modulation génétique des corrélats structurels du trouble : les sujets homozygotes pour l'allèle Val158, identifiés dans la littérature comme à risque pour le développement d'un trouble des conduites, présentent des volumes de matière grise supérieurs dans le noyau caudé comparativement aux sujets sains, tandis que les patients avec TDAH porteurs d'un allèle Met158 présentent des volumes de matière grise plus faibles dans le cortex préfrontal inférieur droit, une région cruciale pour les processus de contrôle attentionnel.

Enfin, dans notre étude des corrélats structurels de l'exposition au méthylphénidate, nous reportons un effet potentiellement normalisateur du traitement sur les volumes de matière grise de l'insula et du pôle temporal, des volumes de matière grise plus faibles chez les patients traités comparativement aux sujets sains dans le gyrus frontal moyen et dans le gyrus précentral, et une association entre volume de matière grise dans le nucleus accumbens gauche et durée d'exposition au méthylphénidate chez les sujets traités.

Bien que limitées par leur nature cross-sectionnelle et la taille des échantillons recrutés, ces trois études expérimentales furent menées dans des échantillons bien caractérisés de patients avec TDAH mixte non-comorbide, en contrôlant pour d'importants facteurs confondants. Leurs résultats permettent de formuler des hypothèses concernant la manière dont certains facteurs modulent le risque de développer des troubles comorbides sur les plans neurobiologiques et neuropsychologiques, tout en contribuant à enrichir notre compréhension de l'effet que peut avoir l'exposition prolongée au méthylphénidate sur les structures cérébrales.

Title: Neuropsychological heterogeneity in Attention Deficit / Hyperactivity Disorder: factors influencing the disorder's structural correlates.

Keywords: Attention Deficit / Hyperactivity Disorder ; Voxel-Based Morphometry ; Structural Brain Imaging ; Gender ; Methylphenidate ; Catechol-*O*-methyltransferase (COMT) ; MRI ; Emotional Dysregulation.

Abstract: Previous models of Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) such as Barkley's or Brown's conceptualized ADHD as essentially a developmental impairment of executive function. Against this view, it is now recognized that ADHD is a heterogeneous disorder, involving multiple deficits and multiple neuronal pathways. Despite this current theoretical framework, most structural brain imaging studies in ADHD have compared groups of children with ADHD with typically developing children, without trying to identify subgroups within the diagnostic category. This approach has yielded heterogeneous findings, possibly due to inter-studies variations in the type and number of comorbidities, the percentage of medicated participants included, the number of girls included, and/or methodological and statistical differences. Patients participating in these studies were also often exposed to methylphenidate, and potential medication effects on grey matter volumes are still unclear in certain brain regions such as the frontal lobe, despite a therapeutic action involving the preferential activation of catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex.

In this thesis, we used voxel-based morphometry to study the influence of two important risk factors for the development of comorbid conditions in ADHD. The first of these two factors was gender, and the second a genetic polymorphism of the Catechol-*O*-methyltransferase gene known to put children with ADHD at risk for developing a conduct disorder (Val158Met). We also compared grey matter volumes in children with ADHD exposed to methylphenidate, never-medicated children with ADHD and typically developing children. These experimental studies were part of a more general discussion of ADHD neuropsychological and neurobiological heterogeneity.

In our study exploring the influence of gender on the structural correlates of ADHD, we report for the first time a gender-by-diagnosis interaction, with grey matter volume differences in boys and girls with ADHD in midline cortical structures, involved in emotional regulation and part of the default mode network. We propose that these differences may contribute to explain why girls with ADHD more often develop inattentive and internalizing symptoms, whereas externalizing symptoms are predominant in boys with ADHD.

In our study investigating the effects of Val158Met in ADHD, we report the first evidence of a COMT-related genetic modulation of ADHD-related grey matter volume alterations. Indeed, children with ADHD at higher risk for developing a conduct disorder (children homozygotes for the Val158 allele) presented increased grey matter volumes in the caudate nucleus when compared with typically developing children, whereas children carrying a Met158 allele presented with decreased grey matter volumes in the right inferior frontal cortex, a region known for its key role in attention.

Finally, we measured grey matter volumes in medicated children with ADHD, never-medicated children with ADHD and typically developing children using both whole-brain voxel-based morphometry and automated tracing procedures in chosen regions of interest. We document potential methylphenidate-related grey matter volume normalization and deviation in previously unexplored frontal and temporal regions, and report a positive association between treatment history and grey matter volume in the nucleus accumbens, a key region for reward processing.

Our first two experimental studies therefore contribute to a better understanding of the influence of important sources of within-category heterogeneity, while the third helps clarifying the potential confounding effect of medication exposure in previous structural brain imaging studies in ADHD.

Remerciements

Je voudrais commencer par remercier du fond du cœur mes deux directeurs de thèse, Isabelle et Philip, pour tout ce qu'ils m'ont apporté durant ces trois années. Isabelle, toujours disponible pour m'aider, toujours prête à échanger ou débattre, quelle que soit l'heure ou le jour, avec toujours un mot d'encouragement ; faire ce doctorat avec toi a été un plaisir et une joie, et cela m'a donné une fort belle image de la recherche ; mille mercis pour tout ce que tu m'as appris et transmis. Philip, merci de m'avoir fait confiance en m'accueillant dans ton équipe au Centre Psychiatrie et Neurosciences, de m'avoir donné la liberté de mener mes recherches comme je l'entendais, en étant là pour m'aider ou m'orienter à chaque fois que j'en ai ressenti le besoin. Je n'aurais simplement pas pu imaginer un meilleur co-encadrement.

Tout de suite après, je veux dire merci à Stéphane, qui a été comme un troisième directeur de thèse pour moi : Steph depuis Londres je n'ai cessé d'apprendre de toi, la rédaction scientifique et les analyses statistiques à UCL durant mon master, la morphométrie voxel-à-voxel à Birmingham, l'argumentation ciselée des reply letters en imagerie structurale depuis,... quel plaisir qu'avoir pu venir vous voir en Angleterre pour me former, quel accueil fantastique tu m'as fait, Je ne pourrai jamais assez te remercier !

Merci à Martin Kavec aussi, pour sa disponibilité, son soutien et sa gentillesse, et pour m'avoir accompagné dans l'apprentissage de l'analyse automatisée de régions d'intérêt, et à présent dans celui de la DTI, et à toute l'équipe d'Erasmus, Thierry Metens et Danielle Balériaux en tête, qui ont permis l'acquisition de superbes scans. Mes remerciements aux enfants et à leurs familles pour leur participation ; à Nicolas Ramoz et à Mathilde Septier également, pour notre étude de génétique.

Merci à l'équipe de l'ULB de m'avoir accueilli à bras ouvert, à Philippe, Hichem, Simon, pour tous nos échanges passionnés, votre aide si précieuse dans les collectes de données supplémentaires, les supers moments au congrès ADHD à Milan, en espérant que l'aventure se poursuive dans les années à venir.

Mon appréhension du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité aurait été bien pauvre en l'absence d'expérience clinique, aussi je voudrais remercier chaleureusement Gisèle George, qui m'a fait confiance depuis plusieurs années pour travailler avec elle. Merci Gisèle pour tout ce que vous m'avez appris, vous avez façonné mon rapport à la clinique et c'est grâce à vous que j'ai définitivement fait le choix de pratiquer les thérapies cognitivo-comportementales, que je suis parti me former à Bordeaux, que j'ai appris la pratique des groupes d'affirmation de soi, activités cliniques m'ont rendu profondément heureux. C'est un plaisir de travailler avec vous au cabinet et de continuer à me former à vos côtés.

Merci à Diane Purper-Ouakil également, qui m'a donné la chance de débiter ce doctorat, et à Lucia Romo qui m'a fait confiance en m'accueillant à Nanterre avec mon projet de recherche sur la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH qui se poursuit aujourd'hui.

Mes remerciements sincères à Mme Besche-Richard, Mme Berthoz, Mr Da Fonseca et Stéphane de Brito de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse aux côtés de mes directeurs de thèse.

Ces années de recherche n'auraient pas eu toute leur saveur sans mes deux colocos favoris, qui ont rendues joyeuses les heures passées devant l'écran à faire tourner des analyses. Amel, François, merci mes amis pour partager la maison, longue vie au 92 rue Jeanne d'Arc !

Merci à mes parents, à Marine, à Martin d'avoir supporté ces journées de week-ends passées à travailler, quand j'aurais préféré mettre mon ordinateur au placard pour profiter du temps avec vous. Merci pour votre soutien et pour tous ces moments magiques en Franche Comté, merci Maman pour m'avoir tant aidé dans le recrutement de sujets pour ma dernière étude.

Enfin les dernières lignes de ces remerciements te reviennent, Mélissa ; j'ai tant aimé nos journées de travail communes, entre imagerie cérébrale et photographie, de Paris à Boulder en passant par Fargo, tu as fait de moi un doctorant tout terrain. C'est une joie chaque jour renouvelée que de partager tout ça avec toi. Merci infiniment.

Table des matières

REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIERES	12
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	14
PREAMBULE	17
INTRODUCTION THEORIQUE	22
1. L'ETUDE LA STRUCTURE DU CERVEAU HUMAIN : PRINCIPES, METHODOLOGIE ET DEMARCHE INTERPRETATIVE	22
1- <i>Principes de l'imagerie par résonance magnétique structurale</i>	22
2- <i>Composition et développement du cerveau humain.....</i>	25
3- <i>L'étude de la structuration macroscopique de la matière grise dans les troubles mentaux</i>	29
4- <i>De la structure à la fonction / aux dysfonctions.....</i>	35
2. LE TROUBLE DEFICIT DE L'ATTENTION / HYPERACTIVITE, ASPECTS GENERAUX	37
1- <i>Critères diagnostiques et sous-typage</i>	37
2- <i>Comorbidités</i>	39
3- <i>Hétérogénéité des sous-basements neuropsychologiques du trouble</i>	41
4- <i>Facteurs étiologiques</i>	46
5- <i>Modèles explicatifs.....</i>	49
6- <i>Traitements</i>	55
3. CARACTERISATION STRUCTURELLE DU TROUBLE DEFICIT DE L'ATTENTION / HYPERACTIVITE.....	58
1- <i>Approche par région d'intérêt (volume, surface, épaisseur corticale)</i>	58
2- <i>Approche du cerveau entier</i>	62
3- <i>Résumé, Limites, Questions.....</i>	65
4. CARACTERISATION DE L'EFFET DU METHYLPHENIDATE SUR LES STRUCTURES CEREBRALES	73
1- <i>Mécanisme d'action du méthylphénidate.....</i>	73
2- <i>Effet du méthylphénidate sur les structures cérébrales</i>	75
5. RESUME DES OBJECTIFS DES PUBLICATIONS	81
PUBLICATIONS	83
ETUDE 1 : LA DYSREGULATION EMOTIONNELLE EST-ELLE UNE DES COMPOSANTES DU TDAH	83
STUDY 2: GREY MATTER VOLUME DIFFERENCES ASSOCIATED WITH GENDER IN CHILDREN WITH ADHD	96
STUDY 3: MODULATION OF ADHD STRUCTURAL CORRELATES BY COMT GENE: A Voxel-BASED MORPHOMETRY STUDY.....	108
STUDY 4: GREY MATTER VOLUMES IN TREATMENT NAÏVE VS. CHRONICALLY TREATED CHILDREN WITH ADHD.....	125
DISCUSSION GENERALE	143
1. RESUME DES RESULTATS DES PUBLICATIONS	143
2. ROLE DE LA DYSREGULATION EMOTIONNELLE DANS LE TDAH	147
3. ROLE DU CORTEX CINGULAIRE ANTERIEUR ROSTRAL DANS LE TDAH.....	151
1- <i>Le Cortex cingulaire antérieur : régions dorsales et régions ventrales.....</i>	151
2- <i>Implication du cortex cingulaire dans le TDAH</i>	153
3- <i>Cortex cingulaire antérieur, dysrégulation émotionnelle, genre et TDAH</i>	158
4. COMT VAL158MET ET LE CORTEX PREFRONTAL INFÉRIEUR DROIT	160
1- <i>Le cortex préfrontal inférieur droit, source de l'inhibition de réponse ?</i>	160
2- <i>Implication du cortex frontal inférieur droit dans le TDAH</i>	162
3- <i>COMT, modulation dopaminergique et cortex préfrontal inférieur droit</i>	163
5. L'INSULA COMME SITE D'ACTION DU METHYLPHENIDATE	167
6. VOIES ACTUELLES EN IMAGERIE STRUCTURELLE DU TDAH.....	169
1- <i>Apprentissage automatisé</i>	169
2- <i>Application au niveau cérébral de la détection de communautés</i>	171
7. CONCLUSIONS.....	172
RÉFÉRENCES	176
ANNEXES.....	206

Table des illustrations

Figure 1 : Volume moyen par âge et par genre	27
Réimprimé de Lenroot et al., 2007.....	27
Figure 2 : Représentation à partir de la surface ou à partir du voxel.....	31
Réimprimé de Winkler et al., 2010.	31
Figure 3 : Proportion des cas de TDAH avec des atteintes neuropsychologiques (A) et/ou émotionnelles (B)	46
Réimprimé de Sjöwall et al., 2013.	46
Table 1 : Caractéristiques démographiques et méthodologiques des études incluses dans la revue de littérature de Valera et collaborateurs	59
Réimprimé de Valera et al., 2007.....	59
Table 2 : Caractéristiques démographiques des échantillons d'enfants et adolescents avec TDAH inclus dans la revue de littérature de Nakao et collaborateurs.....	70
Réimprimé de Nakao et al., 2011.....	70
Figure 3 : Association positive entre le pourcentage de patients recevant un traitement et les volumes de matière grise du noyau caudé droit.....	79
Réimprimé de Nakao et al., 2011.....	79
Table 3: Characteristics of the male and female participants	102
Table 4: Main effect of Diagnosis and Sex, and Sex-by-Diagnosis interactions	103
Whole brain group differences, $p < .001$ uncorrected / extent threshold of 104 voxels.	103
Figure 4: Statistical Parametric Maps showing foci of significant interactions between diagnosis and sex	104
Thresholded at $p < .001$ uncorrected), with groups' mean grey matter volume parameter estimate within our three significant clusters	104
Table 5: Demographic characteristics of participants based on COMT genotype: TD vs. ADHD.....	116
Figure 5: Scatter plots – Children with ADHD	117
Scatter plots showing the negative correlation between GM volume at peak voxel in the rIFG and total scores for hyperactivity/impulsivity symptoms	118
Figure 6: (A) Statistical Parametric Maps showing foci of significantly reduced GM volume in children with ADHD carrying a Met158 allele relative to TD children in the insula/rIFG (B) Groups' mean grey matter volume parameter estimate.....	119
Table 6: Summary of significant findings at the whole brain level / within our ROIs ..	119
Figure 7: (A) Statistical Parametric Maps showing foci of significantly increased GM volume in children with ADHD homozygotes for the Val158 allele relative to TD children in the right caudate nucleus (B) Groups' mean grey matter volume parameter estimate ..	120
Table 7: Demographic characteristics and brain volumes of participants: Never-medicated ADHD vs. Medicated ADHD vs. TD	133
Table 8: Voxel-based morphometry analyses. Whole brain group differences, $p < .001$ uncorrected with an empirically determined extent threshold of 32 voxels	134
Figure 8: Statistical Parametric Maps showing foci of significantly reduced grey matter volume among A) the never-medicated children with ADHD relative to the TD children in the insula and in the middle frontal gyrus, and B) the medicated children with ADHD (relative to the TD children in the middle frontal gyrus and precentral gyrus	135
Table 9: ROI measures of the caudate nucleus, the amygdala and the nucleus accumbens.....	136
Figure 9: Medicated children with ADHD. Scatter plots showing the correlation between GM volume of the nucleus accumbens and duration of exposure to methylphenidate.....	136

Figure 10 : Représentation schématique des aires cytoarchitecturales (numérotées) du cortex cingulaire antérieur	151
Réimprimé de Bush et al., 2000.	151
Figure 11: Parcellation of the Anterior Cingulate Cortex (ACC) and of the Medial Prefrontal Cortex (mPFC).....	152
Reprinted from Etkin et al., 2011.....	152
Figure 12: Locus de réduction significative de l'épaisseur corticale chez les enfants avec TDAH comparativement aux sujets sains	1566
Réimprimé de Bledsoe et al., 2013.	1566
Figure 13: Région du cortex cingulaire antérieure présentant un effet d'interaction diagnostic X genre significatif dans notre étude comparant garçons et filles avec TDAH et garçons et filles sains (entourée en rouge).....	157

Préambule

Si des descriptions syndromiques existent depuis le dix-huitième siècle, force est de constater que le trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) est un diagnostic très récent dans l'histoire de l'humanité, qu'on en situe la reconnaissance officielle en 1980 avec la troisième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (American Psychiatric Association, 1980) ou plus précocement dans les années 1950 avec la description du trouble hyperkinétique-impulsif (Laufer & Denhoff, 1957).

En France comme ailleurs, ce diagnostic continue aujourd'hui de susciter critiques et débats, entre ceux qui lui reprochent de médicaliser des variations non pathologiques de la norme, et ceux qui défendent la nécessité d'identifier et de traiter (au besoin à l'aide de médicaments) les enfants concernés par cette symptomatologie. Ce débat intervient dans le contexte de sociétés où l'accès aux biens d'éducatifs joue un rôle primordial pour le devenir des individus, avec en point de mire la réussite professionnelle, matérielle, la relégation sociale, le chômage. Face à une double concurrence liée à la montée en puissance continue des machines et à la mondialisation des modes de production, les nouvelles générations se voient en effet dans l'obligation d'aller au bout de trajectoires d'études toujours plus longues pour se montrer compétitives sur le marché du travail. Ce durcissement du contexte économique et social accompagne une mutation anthropologique liée à la révolution informatique et l'essor des nouvelles technologies, avec des enfants confrontés dès leur plus jeune âge à des formes de stimulation relativement inédites, alors même que l'école reste pour une large part tributaire d'un héritage issu de la révolution industrielle (le maître enseignant à la classe, assise et attentive).

Synthétisée pour la première fois à Bâle en 1944, la molécule méthylphénidate fût prescrite à des enfants diagnostiqués TDAH à partir des années 1960, avec des taux de prescription qui n'ont cessé d'augmenter depuis aux Etats-Unis. En 2008, il a ainsi été estimé que 4 millions d'enfants y étaient traités chaque jour par psychostimulant. Cette médication généralisée d'enfants pour des symptômes qui n'étaient pas en eux-mêmes directement une souffrance a suscité de vives critiques, décriant l'imposition d'une camisole chimique à des enfants agités en classe et peu désireux de se livrer au travail scolaire à la maison.

Contre ces critiques, les études scientifiques du trouble déficit de l'attention / hyperactivité ont souligné la relative stabilité temporelle de ce diagnostic (Willcutt et al., 2012), l'impact déterminant de facteurs génétiques (Biederman & Faraone, 2002), la permanence et le retentissement morbide d'une symptomatologie qui doit être invalidante dans au moins deux environnements différents (et non pas seulement en classe) pour permettre de poser un véritable diagnostic (American Psychiatric Association, 2013). Dans le même temps pourtant, des études récentes ont souligné qu'il fallait concevoir le TDAH de manière dimensionnelle, si bien que la distinction entre avoir ou ne pas avoir le trouble renvoie à l'établissement d'un point de rupture pour une part arbitraire (Coghill & Sonuga-Barke, 2012). Dans ce contexte, à la marge du diagnostic, ne peut que se poser la question de la tolérance sociétale face à la symptomatologie inattentive, hyperactive et/ou impulsive, tandis qu'il y a peut-être lieu de s'interroger sur la pertinence de nos objectifs éducatifs, alors même qu'il s'agit en France d'emmener 80% d'une classe d'âge au baccalauréat. N'y a-t-il pas quelque erreur à penser qu'une espèce qui a passé l'infinie majorité de son histoire évolutive libre dans la nature puisse inclure 80% de patrimoines génétiques aptes à rester assis tranquillement dans une classe durant des journées entières ?

S'appuyant sur des données issues de ses études chez l'animal, Jaak Panksepp soutient par exemple que le TDAH pourrait être au moins en partie lié au trop faible temps laissé au 'jeu naturel' des enfants. Confronté à ce manque, le cerveau 'assoiffé de jeu' de certains enfants initierait des séquences de jeu libre dans des environnements inappropriés, comme celui de la classe. Tout en rappelant que le méthylphénidate a tendance à inhiber la tendance spontanée de l'enfant à jouer, cet auteur se demande alors si le TDAH ne serait pas une 'maladie culturelle' de notre temps (Panksepp et al., 2007). Bien qu'il y ait quelque urgence à vérifier cette thèse, nul ne semble s'y être pour l'heure livré. Si envisager le TDAH comme dysfonctionnement cérébral plutôt que sociétal peut ainsi être discutable, il faut souligner tout de même qu'abandonner ces enfants au système scolaire actuel sans assistance le serait encore plus, lorsqu'on sait qu'ils sont à haut risque d'échec scolaire, de rejet social, quand ils ne développent pas des psychopathologies comorbides (Taurines et al., 2010).

Avec l'avènement du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, la seconde moitié du XXème siècle s'est caractérisée par la mise en place d'un système diagnostique standardisé, visant à rapprocher la psychiatrie du reste du champ de la médecine. Cette période a aussi représenté un moment d'essor technique considérable pour la recherche scientifique, avec le développement des techniques d'imagerie cérébrale. D'un principe de

résonance magnétique nucléaire décrit par Felix Bloch et Edwards Mills Purcell en 1946, l'imagerie par résonance magnétique est née dans les années 1970, et s'est développée dans le monde entier, porteuse d'un nouveau regard sur les troubles mentaux et leur origine.

Contre la vision psychodynamique insistant sur l'unicité expérientielle de la trajectoire développementale d'un individu singulier, le programme d'investigation des troubles mentaux par l'imagerie cérébrale s'est appuyé sur une approche catégorielle, groupant les membres d'une catégorie diagnostique donnée pour les comparer à des sujets sains, avec l'espoir d'identifier les corrélats neuropsychologiques et neurobiologiques caractéristiques d'un trouble donné. En imagerie mentale structurale, ce programme s'est inspiré dans ses grandes lignes du paradigme lésionnel, cherchant à identifier les anomalies cérébrales sous-tendant tel ou tel diagnostic.

Après une vingtaine d'années d'exercice et une multitude d'études relativement coûteuses, ce programme a-t-il tenu ses promesses ? Connaissons-nous aujourd'hui les sous-bassements neurobiologiques du TDAH ? Grâce à quelle méthodologie ? Sommes-nous par ailleurs certains que l'exposition prolongée au méthylphénidate ne produit pas de dommage structurel dans le cerveau ? Si ce doctorat est composé d'études expérimentales visant à combler des manques de la littérature structurale sur le TDAH - manques qui seront mis en évidence dans l'introduction générale-, nous avons souhaité replacer notre travail expérimental dans une réflexion approfondie portant sur les questions précédemment citées.

Dans l'introduction théorique, après avoir exposé les principes et les méthodologies de l'imagerie cérébrale structurale, nous décrivons les aspects généraux du TDAH (définition, prévalence, comorbidités, facteurs étiologiques, modèles explicatifs, traitements), en discutant la question de l'hétérogénéité neuropsychologique sous-jacente au trouble. A partir de cette discussion, nous passons ensuite en revue les résultats de l'ensemble des études d'imagerie structurale consacrées à ce diagnostic. Puis nous présentons dans un dernier temps les résultats d'imagerie cérébrale détaillant les effets du méthylphénidate sur les structures cérébrales.

Dans notre première étude publiée, nous approfondissons sur le plan théorique une question centrale pour comprendre l'hétérogénéité neurobiologique et neuropsychologique du TDAH, celle du rôle de la dysrégulation émotionnelle dans la survenue de la symptomatologie inattentive, hyperactive et impulsive.

Les deux études suivantes, expérimentales, explorent l'influence sur les volumes de matière grise de deux facteurs sources d'hétérogénéité dans le TDAH dans la mesure où ils représentent des facteurs de risque pour le développement d'une symptomatologie externalisée associée : le genre d'une part, et un polymorphisme génétique spécifique impliqué dans l'évolution éventuelle vers les troubles externalisés d'autre part.

Dans notre troisième étude, nous utilisons pour la première fois la morphométrie voxel-à-voxel pour comparer volumes de matière grise d'enfants avec TDAH ayant été exposé au méthylphénidate et d'enfants avec TDAH n'ayant pas reçu de traitement médicamenteux. La finalité de cette étude est d'informer sur un possible effet confondant de l'exposition au traitement dans les études structurelles passées étudiant les corrélats neurobiologiques du trouble, et de contribuer à mieux comprendre l'effet du méthylphénidate dans des régions cérébrales non explorées jusque-là.

Finalement, nous consacrons notre discussion générale à l'examen plus détaillé de plusieurs points soulevées par nos études expérimentales. En particulier, nous discutons la manière dont nos résultats pourraient contribuer aux déficits de régulation émotionnelle différents rencontrés chez les garçons et filles avec TDAH, l'implication du cortex frontal inférieur droit dans notre étude de génétique, et l'influence du méthylphénidate sur le fonctionnement et peut-être la structure de l'insula, avant de terminer en présentant des thématiques récentes contribuant au renouvellement de l'approche structurelle du TDAH.

Introduction théorique

1. L'étude la structure du cerveau humain : principes, méthodologie et démarche interprétative

1- Principes de l'imagerie par résonance magnétique structurale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique qui s'appuie sur les principes de l'imagerie par résonance nucléaire, un procédé de spectroscopie utilisé à l'origine pour obtenir des informations sur les propriétés physiques et chimiques microscopiques des molécules (Hendee & Morgan, 1984 ; Brant-Zawadski et al., 1985 ; Van Geuns et al., 1999 ; McGowan, 2008).

A l'instar du reste du corps humain, le cerveau est composé en grande partie d'eau. Chaque molécule d'eau se compose elle-même d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène. Le noyau des atomes d'hydrogène comprend un unique proton, qui possède une propriété appelée le spin.

Le spin est un concept de la mécanique quantique, qui désigne le fait que le proton tourne autour de son propre axe. Cette rotation du proton sur lui-même est caractérisée par une grandeur physique appelée moment angulaire intrinsèque. Le spin du proton peut être considéré comme un moment vectoriel magnétique, qui fait que les protons se comportent comme des aimants dotés d'un pôle nord et d'un pôle sud. Dans des circonstances normales, ces aimants sont orientés de manière aléatoire dans l'espace, si bien que l'ensemble de leurs moments magnétiques s'annule, et que le vecteur magnétique net est égal à zéro.

Lorsqu'elles sont placées dans un champ magnétique d'une force donnée, les particules caractérisées par un spin net peuvent absorber un photon, dont la fréquence dépend du ratio gyromagnétique de la particule. De ce fait, en vertu de principes quantiques, lorsqu'un individu est soumis à un fort champ magnétique, les noyaux des atomes d'hydrogène présents dans son cerveau vont adopter l'une de deux orientations possibles : parallèle ou antiparallèle au champ externe.

L'alignement parallèle est l'état exigeant le niveau d'énergie le plus faible, et c'est donc également l'alignement le plus fréquent. L'alignement antiparallèle représente un état

d'énergie plus élevé, il sera donc plus rare. Toutefois, la différence d'énergie entre les deux états demeure très faible, le ratio de population étant de 100,000 pour 100,006. Un vecteur de magnétisation net résulte de cette différence entre les deux populations.

Ce vecteur de magnétisation net lié à l'orientation des noyaux des atomes d'hydrogène à l'intérieur du champ magnétique est statique dans son état d'équilibre, il ne produit donc pas de signal mesurable. Pour obtenir un tel signal, il est alors nécessaire d'altérer ce vecteur de magnétisation net. Cette altération est obtenue en appliquant des impulsions radiofréquence.

Dans un échantillon de noyaux d'hydrogène magnétisé, l'application d'une pulsation d'énergie à une certaine fréquence conduit l'échantillon à absorber une partie de l'énergie, ce qui va pousser le moment magnétique de l'échantillon hors de l'alignement du champ. Dans cette nouvelle orientation, le moment magnétique débute un mouvement appelé la précession, soit une rotation lente selon une trajectoire qui décrit la paroi d'un cône. Cette rotation cause l'émission d'un signal radio (dit de résonance magnétique nucléaire) de la part de l'échantillon.

Lorsqu'un moment magnétique d'un échantillon est ainsi poussé hors de l'alignement du champ magnétique, son mouvement de précession va avoir tendance à se réorienter progressivement dans l'alignement du champ. Ce processus de réalignement est appelé la relaxation longitudinale (ou relaxation spin-réseau). En parallèle, le moment magnétique en précession tend à se décomposer dans un mouvement de déphasage appelé relaxation spin-spin. Ces deux processus de relaxation contribuent à l'affaiblissement progressif du signal de résonance magnétique nucléaire émis par l'échantillon. Le temps de relaxation longitudinale (T1) et le temps de relaxation spin-spin (T2) vont différer d'une substance à l'autre.

Trois variables influencent en effet la force locale du signal de résonance magnétique nucléaire. Ces variables sont la concentration en protons, et les constantes de relaxation T1 et T2. Dans la plupart des tissus, la concentration en protons est liée principalement à la concentration d'eau en présence. Cette concentration varie de 15% seulement d'un tissu à l'autre. T1 varie également d'un tissu à l'autre, en fonction de la nature solide ou liquide du tissu. Dans les tissus solides, les atomes sont tenus rigidelement en place par des liens interatomiques, et ils entrent donc rarement en collision. Cette rigidité induit des temps de relaxation longitudinale plus longs. Lorsque les tissus sont d'une nature plus liquide, les molécules se déplacent et entrent fréquemment en collision. Ces contacts thermiques vont accélérer le processus de relaxation longitudinale. Enfin, la relaxation spin-spin dépend des interactions entre le vecteur magnétique et des non-uniformités locales dans le champ magnétique appliqué. Ces interactions vont contribuer à l'affaiblissement du signal, en induisant des différences subtiles dans la fréquence de spin chez des protons voisins, et donc

une perte de cohérence plus rapide. Ce phénomène sera le plus prononcé dans des tissus solides, où les atomes sont relativement fixes dans l'espace. Dans les tissus liquides, le mouvement moléculaire induit des modifications subtiles de la distribution des non-uniformités magnétiques au cours du temps, ce qui permet de prolonger le temps de relaxation spin-spin.

Les méthodes d'imagerie cérébrale exploitent l'un, l'autre ou l'ensemble de ces processus pour produire une image du cerveau capable de différencier différentes classes de tissus. Parmi les méthodes existantes, les plus utilisées ont recours à l'émission de pulsations. Ces techniques débutent toutes avec l'alignement du vecteur magnétique le long du champ magnétique appliqué dans le scanner. A la suite de cet alignement, une pulsation de radiofréquence est appliquée pour décaler le vecteur relativement au champ magnétique initial, et le processus de précession débute. Après un certain intervalle de temps, la première pulsation de radio-fréquence est suivie de pulsations successives appliquées avant que la relaxation soit complète. Différentes combinaisons de pulsations alliées à différents intervalles de temps vont produire des images du cerveau qui mettront l'accent sur différentes propriétés des tissus accessibles par l'imagerie (concentration en protons, T1 ou T2).

Pour l'obtention d'images pondérées-T1, telles que celles utilisées dans le cadre de ce doctorat, c'est la méthode d'inversion-récupération (aussi appelée saturation partielle) qui est le plus souvent appliquée. Cette méthode consiste en l'application de séries de pulsations également espacées, qui à chaque fois induisent une rotation du vecteur magnétique de 90 degrés. Dans l'instant immédiat qui suit l'application de la première pulsation, le vecteur magnétique renvoie un signal d'imagerie par résonance magnétique d'intensité maximale. Débutent alors les relaxations longitudinales et spin-spin, et le vecteur magnétique tend à revenir dans la direction du champ magnétique, à un rythme différant d'un tissu à l'autre. Des pulsations à 90 degré sont alors à nouveau envoyées, et le signal est mesuré immédiatement après chacune d'entre elles. L'intervalle entre deux pulsations est dénommé le temps de répétition de pulsation (TR). La seconde pulsation conduit le vecteur magnétique à réaliser une rotation de 90 degrés supplémentaires. Cependant, le vecteur va se déplacer d'un angle dépendant du degré de relaxation qui s'est produite entre les deux pulsations. Dans les régions avec un long T1, le vecteur ne revient que d'une courte distance vers l'axe avant que la seconde pulsation soit appliquée. Dans les régions avec un T1 plus court, la distance parcourue sera plus grande. La force du signal de résonance magnétique va ainsi varier d'une région à l'autre après la seconde pulsation, d'une manière qui reflète les valeurs locales de T1.

La même procédure se poursuit avec des applications subséquentes de pulsations à 90 degré. Avec des TR courts, l'image obtenue finalement sera pondérée par la densité de proton et principalement par le temps de relaxation T1. De tels TR courts permettent également de maximiser le contraste dans l'image.

Les voxels sont les constituants élémentaires de l'image 3D, à la manière dont les pixels sont les constituants élémentaires de l'image 2D. Chaque voxel de l'image du cerveau obtenue portera une valeur chiffrée, l'intensité du signal lumineux, qui va se traduire par une nuance de gris, du noir (0, absence de signal) au blanc (1, signal maximal). L'image du cerveau reconstituée à la suite des opérations décrites précédemment est dite pondérée T1, parce que la valeur portée par chaque voxel est fonction de la densité de protons contenue dans la portion du cerveau correspondante, mais aussi et surtout de la valeur locale de T1. La matière grise étant plus liquide que la matière blanche, elle correspondra à des régions plus foncées sur cette image. Finalement, les anomalies éventuelles comme des tumeurs ou des œdèmes apparaîtront en noir du fait de la grande quantité d'eau qu'elles contiennent.

2- Composition et développement du cerveau humain

Le cerveau humain se compose de différents types de tissus, différentes structures cérébrales, et différents circuits neuronaux qui évoluent au cours de l'existence au fil de trajectoires développementales distinctes (Giedd & Rapoport, 2010). La matière grise corticale est essentiellement composée des corps cellulaires et de l'arbre dendritique des neurones. Elle intègre toutefois également des axones, des cellules gliales et des vaisseaux sanguins (Paus, 2005). La matière blanche corticale se compose pour l'essentiel de fibres nerveuses, des axones - myélinisés ou non – regroupés en faisceaux, qui vont assurer la transmission du signal nerveux entre différentes aires de matière grise. Enfin, le fluide cérébro-spinal est un liquide composé d'eau, de glucose, de protéines et de chlorures. Contenu dans les méninges, il joue un rôle de protection physique et physiologique du cerveau (Paus, 2005).

Le volume total du cerveau croît au cours des premières années de la vie, puis demeure relativement stable par la suite. A l'âge de six ans, il atteint déjà 90% de sa taille adulte (Reiss et al., 1996). Des changements structuraux régionaux se poursuivent en revanche au cours de l'adolescence et à l'âge adulte.

Les études longitudinales menées chez le sujet sain témoignent d'un accroissement des volumes de matière blanche au cours de l'enfance et de l'adolescence, tandis que les volumes de matière grise suivent une trajectoire en forme de U inversé, avec un pic survenant à différents âges en fonction des régions cérébrales. A l'adolescence, les accroissements de la matière blanche font ainsi contrepoids à la réduction des volumes de matière grise, maintenant un volume total du cerveau relativement stable (Rivkin, 2000). Les trajectoires développementales des volumes de matière grise sont sous fort contrôle génétique, comme le révèlent les études de jumeaux qui reportent des effets génétiques additifs élevés (héritabilité entre 0.77 et 0.88) et des effets environnementaux partagés faibles (Giedd et al., 2007).

L'âge de pic de la densité des volumes de matière grise est atteint le plus précocement dans les aires primaires sensori-motrices, et le plus tardivement dans les aires associatives de plus haut niveau, telles que le cortex préfrontal dorso-latéral, le gyrus pariétal inférieur ou encore le gyrus temporal supérieur. D'une manière générale, la maturation corticale progresse des aires postérieures aux aires antérieures, et des aires périphériques aux aires centrales (Shaw et al., 2008). Les régions corticales avec une architecture laminaire simple (allocortex à trois couches) ont tendance à présenter des trajectoires développementales simples (linéaires), tandis que les régions présentant une architecture complexe (isocortex à six couches) présentent des trajectoires développementales plus complexes (cubiques) (Shaw et al., 2008).

La phase adolescente d'affinement cortical de la matière grise serait liée à une élimination des synapses les moins sollicitées par les processus cérébraux (Selemon, 2013). Dans le cortex humain, la densité synaptique croît en effet au cours de l'enfance, avant de décroître au cours de l'adolescence (Huttenlocher & Dabholkar, 1997). On suppose que cette évolution permet un ajustement de l'équilibre entre excitation et inhibition au niveau local ; ce sont en effet les synapses excitatrices qui sont principalement éliminées, les synapses inhibitrices étant elles globalement préservées (Bourgeois & Rakic, 1993). Cette élimination de synapses s'accompagnerait d'une réduction des besoins métaboliques, et donc d'une réduction du nombre de cellules gliales, conduisant à la diminution des volumes de matière grise constatée au-delà du pic de maturation corticale (Paus et al., 2008).

Il faut souligner la grande variabilité interindividuelle des volumes cérébraux, que l'on considère le volume total du cerveau ou les volumes de ses diverses structures (Lange et al., 1997). Cette variabilité interindividuelle limite les conclusions que l'on peut tirer de comparaisons de groupe en imagerie structurelle, notamment en matière de prédictions diagnostiques et comportementales réalisables pour un individu donné.

Un bon exemple de cette problématique est donné par l'étude des différences liées au genre. Les trajectoires âge par volume mettent en effet en évidence un dimorphisme sexuel, avec des pics locaux des volumes de matière grise survenant une à trois années plus tôt chez les filles que chez les garçons (Lenroot et al., 2007 ; Figure 1). Pour autant, si des différences moyennes robustes existent entre les cerveaux masculins et féminins, il n'y a rien sur une image structurale individuelle qui puisse permettre de différencier un cerveau masculin d'un cerveau féminin. Une bonne analogie pour comprendre cette difficulté est la taille : bien que les hommes présentent en moyenne une taille supérieure aux femmes, il n'est pas possible de déterminer le sexe d'un individu sur la seule connaissance de sa taille. Cette variabilité interindividuelle commande la prudence dans l'interprétation des comparaisons de groupe menées grâce à l'imagerie structurale : les différences constatées entre groupes de sujets sains et groupes de sujets porteurs d'un diagnostic psychiatrique ne sont que des différences moyennes, prises individuellement elles n'ont pour l'heure pas de valeur classificatoire.

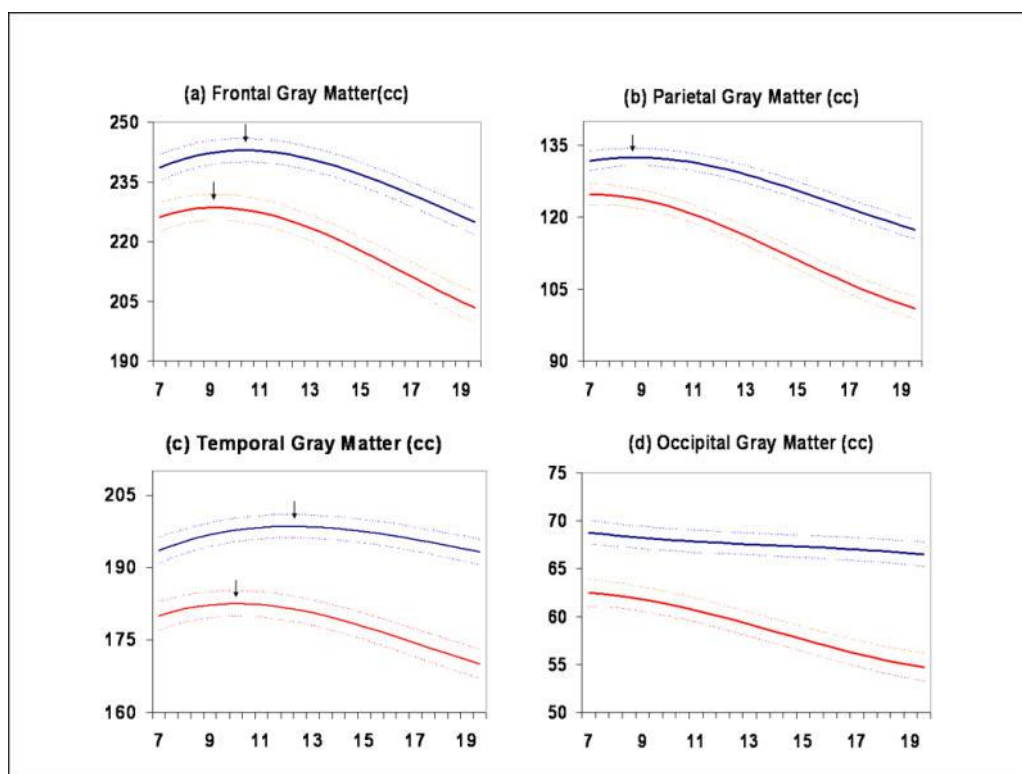


Figure 1 : Volume moyen par âge et par genre.

Volumes et âges en années pour les garçons (bleu, N=475 scans) et les filles (rouge, N=354 scans) pour le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe temporal et le lobe occipital. Réimprimé de Lenroot et al., 2007.

La prise en considération des aspects développementaux et des différences liées au genre commande le recrutement de groupes de patients et de groupes de sujets sains présentant un âge moyen et un ratio garçon / filles similaires lorsqu'on réalise des comparaisons cross-sectionnelles intergroupes de l'anatomie cérébrale, comme nous l'avons fait dans le cadre de ce doctorat. Il semble également préférable que la fenêtre développementale demeure relativement restreinte : de multiples études publiées à ce jour réunissent des sujets sains et des patients dans des fenêtres d'âge extrêmement larges, de 6 à 16 ans par exemple. De telles fenêtres réunissent des individus situés à des points très différents des trajectoires développementales, certains ayant passé le pic de maturation corticale et d'autres non. Ce mélange rend l'interprétation des données issues de ces études délicate, car un retard dans la maturation d'une région du cerveau donnera des volumes de matière grise inférieurs chez les individus n'ayant pas encore atteint le pic de maturation, mais des volumes de matière grise supérieurs chez les individus ayant dépassé le pic de maturation, lorsqu'on les compare à des individus sains du même âge.

Même lorsqu'on recrute des groupes de participants dans une fenêtre d'âge restreinte, il faut admettre que les trajectoires développementales représentent une des limitations de l'analyse cross-sectionnelle. En effet, imaginons par exemple que l'on compare les volumes de matière grise d'un groupe A d'âge moyen 12 ans et d'un groupe B d'âge moyen 12 ans pour une région C parvenant en moyenne au pic de maturation corticale à l'âge de 12 ans justement. Si le groupe A présente un retard dans la maturation corticale dans cette région C relativement au groupe B, il y a fort à parier que notre étude cross-sectionnelle ne parviendra pas à détecter ce retard développemental. En effet, dans la région C, les participants du groupe A n'ayant pas encore atteint le pic de maturation corticale auront des volumes de matière grise plus faibles que les participants du groupe B n'ayant pas encore atteint ce pic. En revanche, dans cette même région, les participants du groupe A ayant dépassé le pic de maturation corticale pourront présenter des volumes de matière grise plus importants que les participants du groupe B ayant dépassé ce pic, ces derniers étant plus avancés dans la phase d'amincissement cortical. Lorsqu'on réalise une comparaison moyenne entre les deux groupes, il est probable que ces deux effets s'annulent, et qu'aucune différence significative n'émerge. Il faut donc admettre que les aspects de timing développemental peuvent échapper aux études cross-sectionnelles, qui détecteront plus facilement des différences anatomiques stables au cours du temps.

3- L'étude de la structuration macroscopique de la matière grise dans les troubles mentaux

3.1 – Présupposés et indicateurs

En psychopathologie, la grande majorité des études d'imagerie structurelle actuelles repose sur la comparaison des structures cérébrales d'un groupe de sujets sains et d'un groupe de sujets porteurs d'un diagnostic de trouble mental donné. L'hypothèse sous-jacente à cette approche comparative est que les troubles mentaux sont associés à des altérations des structures cérébrales. Cette hypothèse semble de prime abord fort plausible : dans la mesure où les patients atteints d'un trouble mental présentent des spécificités cognitives et /ou comportementales, il est logique- et même nécessaire que leur cerveau présente également certaines spécificités. Il faut souligner toutefois qu'il n'est pas certain que ces spécificités liées au trouble puissent être détectées au niveau macroscopique : on pourrait imaginer par exemple que le cerveau des patients soit caractérisé par des modifications subtiles du métabolisme cérébral ou de la disponibilité de certains neurotransmetteurs, indétectables par l'imagerie par résonance magnétique structurelle.

La seconde hypothèse plus subtile mais tout est aussi cruciale sur laquelle l'étude actuelle des troubles mentaux par l'imagerie structurelle repose est que les membres d'un groupe diagnostique donné partagent les mêmes altérations structurelles, ou en tout cas suffisamment pour qu'ils diffèrent en moyenne des sujets sains dans certaines régions du cerveau. Cette seconde hypothèse, plus problématique, pose en creux la question de l'hétérogénéité neurobiologique existant au sein d'une catégorie diagnostique. Si cette dernière était extrême, au point par exemple que chaque individu du groupe diffère radicalement de tout autre membre du groupe, alors aucune différence moyenne ne pourrait être constatée par l'imagerie cérébrale. S'il semble logique de penser que des individus partageant des traits de comportements partagent également certaines caractéristiques cérébrales, nous reviendrons plus loin sur cette possibilité d'une hétérogénéité intra-catégorielle.

A partir de l'imagerie par résonance magnétique structurelle, l'étude de la structuration macroscopique de la matière grise repose à ce jour sur quatre indicateurs principaux pour le néocortex : l'épaisseur corticale, la surface, le degré de gyrification et le volume régional de matière grise. Dans les régions sous-corticales, la gyrification est absente, mais la forme des

structures peut tout de même être étudiée, par l'étude des déformations intérieures ou extérieures présentes sur la surface.

Pour une région donnée, le volume de matière grise est défini comme la quantité de matière grise qui se situe entre l'interface matière grise / matière blanche et la pie mère (membrane interne des méninges). Le néocortex humain étant gyrencéphalique, il n'y a pas de relation absolue linéaire entre le volume d'une région cérébrale et l'étendue de la surface corticale de cette région (Hofman, 1985). Le volume est ainsi fonction de la surface, de l'épaisseur, et du degré de gyrification de la matière grise (Winkler et al., 2010). Les études consacrées aux rapports entre épaisseur et surface corticales suggèrent que ce sont deux mesures indépendantes, au niveau global comme au niveau local. Bien que toutes deux héréditaires, elles ne sont pas génétiquement corrélées (Panizzon et al., 2009 ; Winkler et al., 2010).

3.2 – Premier type d'approche : l'étude de régions d'intérêt

Historiquement la plus ancienne, l'approche par région d'intérêt en imagerie structurale est une méthode qui repose sur la comparaison intergroupes du volume moyen de matière grise d'une ou de plusieurs région(s) du cerveau donnée(s). L'investigateur sélectionne ainsi préalablement à son étude un nombre limité de régions qu'il souhaite examiner. La région d'intérêt devra ensuite être découpée sur l'image structurale de chaque participant, afin de pouvoir ensuite en calculer le volume moyen, ou examiner l'étendue de sa surface ou l'épaisseur corticale. L'étape du découpage peut être réalisée manuellement, semi automatiquement, ou automatiquement (Keller & Roberts, 2009).

Préalablement à une analyse manuelle, les images de résonance magnétique structurale des participants doivent être alignées dans un plan d'orientation commun standardisé. Ce réaligement des images est réalisé dans un système stéréotypique standard, en normalisant spatialement les images, c'est-à-dire en corrigeant pour les différences globales de taille et de forme des cerveaux des individus. Ce réaligement initial peut lui-même être réalisé manuellement ou de manière automatisée. Une fois qu'il a été effectué, dans une analyse manuelle, c'est au tour de l'investigateur de délimiter lui-même la région cérébrale qui l'intéresse sur l'image structurale de chaque participant, à partir de ses connaissances anatomiques. La méthode la plus répandue pour cela est la méthode du tracé. Dans cette méthode, le chercheur trace la région d'intérêt à l'aide d'un pointeur commandé par une souris à travers un nombre déterminé de sections de résonance magnétique. Autrefois la plus

utilisée, cette méthode présente certains désavantages : le temps de tracé est très long, seule une ou quelques régions d'intérêt peuvent être mesurées, la mesure fournie est globale (une seule estimation moyenne pour le volume de la région), l'erreur manuelle est possible (exclusion ou inclusions de tissus illégitimes). Cette approche requiert par ailleurs une grande expertise anatomique chez l'examineur, et des comparaisons inter-examineurs doivent être réalisées.

Dans les méthodes semi-automatisées ou automatisées inventées ultérieurement, l'examineur ne réalise plus ce découpage manuel lui-même. Dans les méthodes semi-automatisées, il repère seulement quelques points anatomiques clés sur les images structurales. Les méthodes automatisées sont quant à elles totalement indépendantes de l'utilisateur ; la procédure utilise l'intensité du signal lumineux du voxel, sa position dans le cerveau, sa position relativement aux structures environnantes ainsi que des repères anatomiques pour prendre une décision quant à son appartenance à telle ou telle structure cérébrale. L'utilisation de l'information spatiale est rendue possible grâce à la construction d'un atlas probabiliste, dans un espace donné où les coordonnées ont une signification anatomique. Les propriétés différentes d'un même tissu dans des régions différentes sont également prises en considération. Les relations spatiales locales, enfin, sont intégrées grâce à la théorie du champ aléatoire de Markov, qui permet d'établir la probabilité qu'un voxel appartienne à une structure en prenant en considération celle que les voxels adjacents lui appartiennent aussi.

Une fois le découpage d'une région d'intérêt effectué manuellement, semi-automatique ou automatiquement, le recours à des programmes adaptés permet la mesure de variables d'intérêt pour la région (étendue de la surface, épaisseur corticale, volume de matière grise moyen de la région d'intérêt).

3.3 – Second type d'approche : l'étude du cerveau entier

L'approche par régions d'intérêt décrite précédemment est par essence restrictive : le chercheur doit choisir un nombre limité de régions d'investigation. Par ailleurs, pour chaque région étudiée, l'information volumétrique se limitera à une estimation du volume moyen de la structure. Une telle estimation générale peut manquer de subtilité, lorsque deux groupes diffèrent seulement dans une sous partie restreinte de la région. Pour pallier à ces limitations, des approches automatisées applicables au cerveau entier ont été développées. Elles sont de

deux types, selon qu'elles s'appuient sur le voxel ou sur la surface (Hutton et al., 2008 ; Winkler et al., 2010 ; Figure 2).

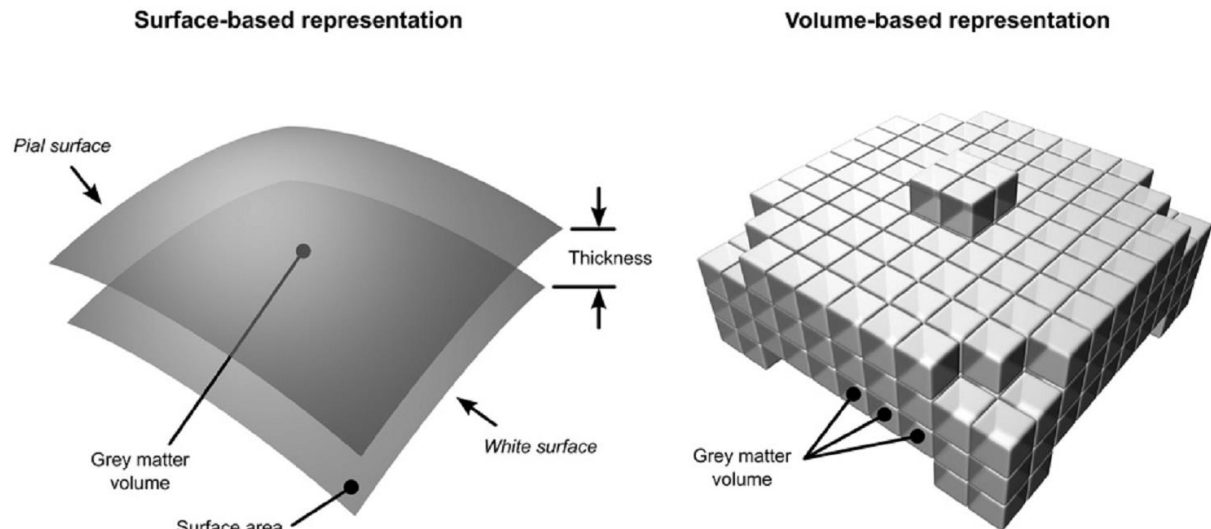


Figure 2 : Représentation à partir de la surface ou à partir du voxel

Dans une représentation à partir de la surface, le volume est une fonction quadratique des distances entre les surfaces et une fonction linéaire de l'épaisseur. Dans une représentation à partir du voxel, seuls les volumes peuvent être mesurés directement. Réimprimé de Winkler et al., 2010.

La méthode d'analyse des volumes régionaux à partir des voxels s'appelle la morphométrie voxel à voxel (Ashburner & Friston, 2000; Mechelli et al., 2005; Whitwell et al., 2009). C'est la principale méthodologie retenue dans le cadre de ce doctorat. Comparativement aux approches antérieures d'étude de régions d'intérêt, son avantage premier est de permettre d'examiner l'intégralité du cerveau, sans restriction *a priori*. Le second avantage tient au niveau d'analyse : les comparaisons sont réalisées au sein même des structures (on peut voir un cluster significatif émerger dans une sous-région d'une structure), à partir de groupements de voxels (clusters), et non pas en examinant seulement le volume moyen d'une structure entière. La méthode permet donc de détecter des différences locales bien plus subtiles (Voormolen et al., 2009).

Ces avantages ont toutefois un coût : dans la mesure où des centaines de milliers de tests statistiques sont réalisés simultanément (parfois plus d'un million en fonction de la

résolution), le risque de faux positif est élevé. A un niveau de correction standard de 0.05, environ 5000 voxels d'une image comportant 100000 voxels donneront des résultats significatifs qui sont en réalité des faux positifs. Cette problématique est souvent contrôlée grâce au taux d'erreur par famille, qui permet de contrôler la probabilité qu'un voxel faux-positif émerge dans la carte statistique paramétrique entière. Ce niveau de correction multiple est toutefois considéré comme conservateur (Genovese et al., 2002), il peut donc conduire à une restriction du pouvoir des études avec un risque de faux négatif. Pour cette raison certains auteurs optent pour un report de résultats non corrigés. Une alternative est de contrôler le niveau de correction non plus au niveau du cerveau entier, mais au sein même de certaines structures, sur la base des résultats de littérature antérieurs. Par exemple, si les ganglions de la base ont été largement impliqués dans un trouble, on pourra réaliser la correction pour comparaisons multiples en se restreignant aux voxels inclus dans les structures sous-corticales. Bien que cette approche passe par le choix de régions d'intérêt, elle ne doit pas être confondue avec l'approche décrite précédemment : il s'agit encore de morphométrie voxel à voxel réalisée avec un traitement des voxels du cerveau entier, c'est seulement la correction statistique qui elle est restreinte à un ensemble de voxels plus limité.

La morphométrie voxel à voxel nécessite un certain nombre d'étapes de prétraitement. La première est la normalisation, qui vise à corriger les différences globales entre les images structurelles des cerveaux des participants (position de la tête et alignement des grandes structures, telles que le gyrus supérieur temporal droit par exemple), sans toutefois corriger les différences locales, sans quoi toutes les images seraient *in fine* similaires et aucune différence ne pourrait être détectée). Dans la pratique, il est toutefois raisonnable de penser que cette normalisation produit également des pertes d'information au niveau local, du fait de l'étirement ou de la compression nécessaires de certains voxels. Pour compenser ces pertes, la modulation est une étape de la morphométrie voxel à voxel optimisée qui permet de prendre en considération les transformations appliquées au cours de la normalisation, en multipliant l'intensité lumineuse des voxels de l'image par le déterminant jacobien du processus de normalisation, un index mesurant à quel point un voxel a été étendu ou contracté. Cette étape vise à restaurer le lien entre l'intensité du signal lumineux contenue par chaque voxel et l'information relative au volume présente dans l'image originelle. La segmentation vise ensuite à classer chaque voxel en matière grise, blanche ou fluide cérébro-spinal à l'aide d'un processus de décision probabiliste, fondé sur des cartes de probabilité antérieures à l'étude. L'étape finale du prétraitement est le lissage. Les données sont convolutionnées avec un

kernel gaussien 3D de manière à ce que l'intensité lumineuse d'un voxel soit une moyenne pondérée des intensités lumineuses des voxels environnants.

De plus en plus utilisée depuis une dizaine d'années, la morphométrie voxel-à-voxel a fait l'objet de critiques variées. Certains auteurs considèrent que les possibilités d'erreur au cours de la normalisation rendent l'interprétation des résultats douteuse (voir 'Tutorial: A Critical Analysis of Voxel Based Morphometry (VBM)' de N.A. Thacker, disponible en ligne), et ont entretenu un débat vivace avec les créateurs du procédé, préférant recourir à des approches alternatives. La liberté laissée au chercheur quant au choix de la taille du kernel de lissage semble également problématique, dans la mesure où ce choix peut influencer à la marge la significativité de ses résultats, surtout en l'absence de correction pour comparaison multiple. Il n'y a pas à ce jour de règle précise pour orienter la prise de décision pour ce paramètre, mais un groupe de recherche a développé récemment une méthodologie permettant d'optimiser localement le choix de la taille de lissage, afin d'augmenter les chances de détecter des différences intergroupes significative (Zhang et al., 2013). Cette méthodologie n'était cependant pas disponible au moment où nos études ont été conduites. Enfin, une autre étude récente met en doute la capacité de l'étape de modulation à optimiser la détection des différences intergroupes (Radua et al., 2014). Dans cette étude, la modulation était au contraire associée à une réduction de la capacité de détection des différences mésoscopiques. Ces études vont sans doute conduire à de nouvelles évolutions pour cette méthodologie d'analyse qui semblait pourtant il y a peu relativement stabilisée. Il faut souligner enfin qu'une méthode d'analyse a été récemment développée pour examiner non plus les volumes de matière grise, mais l'épaisseur corticale à partir des voxels (Hutton et al., 2008). Cette méthode permet ainsi des analyses complémentaires d'un autre indicateur que les volumes, sur les mêmes bases méthodologiques que la morphométrie voxel à voxel.

Alternatives aux approches par le voxel, les approches à partir de la surface nécessitent la production d'un modèle des surfaces de l'image structurale de chaque participant (Dale et al., 1999). Ces modèles sont inférés à la frontière entre les différentes classes de tissus à partir de l'information lumineuse de l'image. La séparation entre la matière grise et la matière blanche est dénommée la surface blanche, tandis que la frontière entre matière grise et fluide cérébrospinal est appelée la surface piale. Le cortex est modélisé à partir d'un modèle de surface en réseau de triangles. Les points de rencontre entre les triangles formant la surface sont appelés les vertices (Dale et al., 1999). L'épaisseur du cortex peut ensuite être calculée à différents points (vertices) à partir d'une mesure de la distance entre les deux surfaces (Fisch

& Dale, 2000). L'approche par la surface a également pour avantage de permettre une quantification locale du degré de gyrification (Schaer et al., 2008).

4- De la structure à la fonction / aux dysfonctions

En psychopathologie comme chez le sujet sain, l'étude des différences interindividuelles de structuration cérébrale n'a d'intérêt que si l'on peut les relier *in fine* à des aspects fonctionnels (c'est-à-dire comprendre quelle est leur relation avec le comportement individuel et ses dysfonctions).

Il est aujourd'hui établi qu'il existe des relations spécifiques entre certains apprentissages et/ou certaines capacités cognitives et certains volumes cérébraux. Ainsi, les musiciens qui ont commencé leur entraînement musical avant l'âge de sept ans présentent un corpus callosum plus large que les non-musiciens (Schlaug et al., 1995), tandis que trois mois d'entraînement au jonglage suscitent une hausse des volumes de matière grise dans une région du cortex temporal impliqué dans le traitement des mouvements (MT/V5) (Draganski et al., 2004). Autre exemple : une relation positive entre la densité de la matière grise dans le cortex pariétal gauche et les capacités de calcul a été constatée chez des enfants nés prématurément (Isaacs et al., 2001).

Dans une série d'études remarquables, Maguire et collaborateurs ont examiné les volumes de matière grise des chauffeurs de taxi londoniens afin de mettre en évidence les changements structurels associés à leur apprentissage exceptionnel de l'intégralité du réseau de rues de la capitale anglaise. En comparant des images structurelles des cerveaux de chauffeurs de taxis et de chauffeurs non-taxi contrôles à l'aide de la morphométrie voxel-à-voxel, cette équipe a mis en évidence des volumes de matière grise plus importants chez les chauffeurs de taxi dans l'hippocampe postérieure (Maguire et al., 2000). Ce résultat fût répliqué dans une comparaison avec les chauffeurs de bus londonien, qui ont l'habitude de conduire de longues heures dans Londres, mais sur des voies prédéfinies et limitées (Maguire et al., 2006). Par ailleurs, le nombre d'heures de conduite corrélait positivement avec les volumes de matière grise de l'hippocampe postérieure droite chez les chauffeurs de taxi uniquement (et non chez les chauffeurs de bus avec un nombre moyen d'années de conduite équivalent).

Si ces études longitudinales ou cross-sectionnelles établissent un lien entre apprentissage ou habileté et volumétrie régionale, il ne faudrait pas en déduire que toute

mobilisation répétée d'une structure cérébrale (quelle qu'elle soit) entraîne nécessairement une hausse de volume dans ladite structure. Nous ignorons encore dans quelle mesure ce type d'effet est systématique.

Par ailleurs, hors de la thématique de l'apprentissage, il faut souligner que le lien entre structure et fonction demeure aujourd'hui encore pour une très large part obscur, que ce soit chez le sujet sain ou dans le champ de la psychopathologie. A cet égard, de nombreux chercheurs s'égarent en parlant de déficits de volumes de matière grise dans leurs publications dès lors qu'ils constatent qu'un groupe porteur d'un diagnostic donné présente des volumes de matière grise moins importants qu'un groupe de sujets sains dans une région du cerveau. L'usage systématique du terme « déficit » est fortement discutable, car rien ne prouve qu'une telle réduction volumétrique sous-tende un déficit fonctionnel. On pourrait très bien imaginer le contraire, à savoir qu'elle permette une meilleure efficacité cognitive sous certains aspects, ou représente une compensation d'autres altérations structurelles. Il faut donc être très prudent dans l'interprétation des données structurelles, au moins tant que l'on n'a pu établir un lien de corrélation entre la volumétrie d'une structure et certains aspects comportementaux (l'intensité de la symptomatologie par exemple) ou cognitifs.

Enfin, on pourrait imaginer que les altérations volumétriques (atrophie ou hypertrophie de structures) constatées dans un trouble psychopathologique donné ne jouent en elles-mêmes aucun rôle causal, mais qu'elles ne soient qu'un des corrélats d'autres processus causaux sous-jacents. Par exemple, des déplétions dopaminergiques dans le noyau caudé ventral pourraient sous-tendre des anomalies du traitement des récompenses, et conduire également à une baisse locale de volume locale, sans que cette diminution joue en elle-même un rôle causal. Il est donc important d'avoir conscience de la complexité des phénomènes en présence lorsque l'on interprète des données d'imagerie structurelle. Cette complexité liée à la multiplicité des niveaux d'analyse et des processus rend la mise au jour de liens de causalité très difficile en neurosciences.

2. Le trouble déficit de l'attention / hyperactivité, aspects généraux

1- Critères diagnostiques et sous-typage

Le trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) est défini dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, cinquième édition (DSM-V : APA, 2013) comme un ensemble de comportements inattentifs, hyperactifs et/ou impulsifs qui sont fréquemment constatés chez le patient et qui sont en excès relativement à ce qui peut être observé chez les pairs à un niveau de développement comparable.

Les critères diagnostiques du TDAH incluent ainsi deux listes disjointes de symptômes, l'une de neuf symptômes d'inattention et l'autre de neuf symptômes d'hyperactivité-impulsivité. Les symptômes d'inattention recensent des difficultés dans le maintien de l'attention, l'écoute, l'organisation du travail, des erreurs d'inattention, de la distractibilité, un évitement des tâches nécessitant une attention soutenue, des oublis ou pertes d'affaires. Parmi les neuf symptômes d'hyperactivité-impulsivité, trois ont trait à l'impulsivité (laisse échapper des réponses avant même que la question soit entièrement posée, a du mal à attendre son tour, interrompt les autres), tandis que les six autres se rapportent à l'hyperactivité (toujours en mouvement, parle excessivement, remue en permanence, a du mal à rester assis ou encore a tendance à courir partout).

Ces deux ensembles permettent de définir trois types de présentation du diagnostic (anciennement sous-types, renommées dans le DSM-5 pour leur préférer le terme 'présentation'). La présentation à prédominance inattentive (TDAH-I) décrit des individus avec des niveaux inadéquats d'inattention (six ou plus des neuf symptômes d'inattention), mais sans hyperactivité-impulsivité cliniquement significative (moins de six symptômes sur les neuf). Le sous type à prédominance hyperactive-impulsive (TDAH-H) renvoie au pattern opposé : niveaux inadéquats d'hyperactivité-impulsivité, avec une attention préservée (moins de six symptômes sur les neuf proposés). Enfin, la présentation dite mixte (TDAH-mixte) caractérise les individus présentant à la fois des niveaux d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité cliniquement significatifs.

Les symptômes doivent avoir été présents avant l'âge de douze ans, et être invalidants dans au moins deux environnements différents (qui seront en général l'école, les relations avec les amis, la maison, les autres activités). Au-delà de la présence des symptômes, le

diagnostic ne doit être posé que si ces derniers interfèrent avec ou réduisent la qualité du fonctionnement social ou académique de l'enfant.

Une revue de littérature et méta-analyse récente intégrant les résultats de 546 études supporte la validité de la distinction entre les deux ensembles de symptômes (inattention d'une part, hyperactivité-impulsivité d'autre part) (Willcutt et al., 2012). En revanche, l'étude conclue à une faible validité du TDAH-H et reporte que les éléments supportant la distinction entre les trois types (prédominance inattentive, prédominance hyperactive-impulsive, mixte) sont à ce jour peu concluants, que l'on prenne en considération l'étiologie, l'impact sur le fonctionnement cognitif ou académique, la réponse au traitement ou encore la stabilité au long cours des sous-types. A l'instar d'études précédentes, les auteurs soulignent que l'instabilité des sous-types est en grande partie liée à la nature arbitraire du décompte des symptômes : avec 6 symptômes d'inattention, et 5 symptômes d'hyperactivité-impulsivité, un enfant présentera une présentation à prédominance inattentive ; avec un symptôme d'hyperactivité-impulsivité de plus, il basculera dans la présentation dite mixte. Au fil des évaluations et en fonction de l'évaluateur, la présentation pourra ainsi fluctuer pour de nombreux cas-limites. Cette instabilité est l'une des limites de l'approche catégorielle du trouble déficit de l'attention / hyperactivité, qui laisse songer qu'il existerait une limite chiffrable permettant de différencier objectivement ce qui relève du pathologique et ce qui n'en relève pas.

Une autre question liée à l'usage d'une catégorie diagnostique telle que le TDAH est celle de la nature des phénomènes en présence : en santé mentale, s'opposent en effet une conception catégorielle et une conception dimensionnelle des troubles psychopathologiques. Si la première renvoie à l'idée qu'il y aurait une différence de nature entre le pathologique et les variations de la norme, la seconde soutient qu'il n'existerait en réalité qu'une différence de degré entre le normal et le pathologique. Cette question ne se pose pas exclusivement sur le terrain philosophique : il est possible d'examiner la manière dont se distribuent les symptômes et leurs conséquences morbides pour déterminer dans quel cas de figure nous trouvons pour chaque trouble mental. Dans le cas du TDAH, les analyses taxométriques de la structure latente du trouble, la première ayant été conduite sur les données de près de 3000 enfants et adolescents tirés d'une étude épidémiologique australienne, supportent une vision dimensionnelle plutôt que catégorielle des phénomènes en présence (Haslam et al., 2006 ; Marcus & Barry, 2011; Frazier et al., 2007; Coghill & Sonuga-Barke, 2012). Ainsi, lorsqu'on compare modèles catégoriels et modèles dimensionnels pour évaluer la force de la relation entre les symptômes du TDAH et ses conséquences (impact sur la performance académique, symptômes d'internalisation et d'externalisation, problèmes sociaux), ce sont les

modèles dimensionnels qui présentent les coefficients de validité les plus élevés (Marcus & Barry, 2011). L'étude des corrélats structurels des symptômes d'inattention/hyperactivité / impulsivité en population générale et de ces mêmes symptômes chez des patients diagnostiqués TDAH supporte également une conception continue du trouble : on retrouve dans les deux cas un ralentissement de l'amincissement cortical dans les régions préfrontales (Shaw et al. 2011 ; Ducharme et al., 2012), ce ralentissement est seulement plus prononcé chez les patients remplissant les critères diagnostiques du trouble, avec un ralentissement proportionnel à l'intensité de la symptomatologie (Shaw et al., 2011).

Enfin, il semblerait que les cas de trouble déficit de l'attention à prédominance inattentive diagnostiqués à ce jour intègrent en réalité des patients relevant d'une autre catégorie diagnostique (Lee et al., 2013). Lors d'une analyse factorielle réalisée à partir de l'échelle Child Behavior Checklist, McBurnett et collaborateurs (2001) ont en effet identifié un sous-type au sein de cette présentation qui représenterait un trouble séparé avec des symptômes caractérisé par une somnolence, une lenteur des mouvements et de la pensée, une tendance à la rêverie et à la confusion, ainsi qu'une apathie (McBurnett et al., 2001). Le nom de trouble déficit de la concentration a été proposé récemment pour désigner ce syndrome sous-jacent à certains cas de trouble déficit de l'attention à prédominance inattentive (<http://www.russellbarkley.org/factsheets/SluggishCognitiveTempo.pdf>). Si l'on peut s'interroger sur la pertinence qu'il y a à considérer que ce syndrome constitue véritablement un trouble (il faudra pour cela établir clairement ses conséquences morbides et leur intensité, ce qui reste à faire), son existence suggère que la catégorie de TDAH à prédominance inattentive englobe une multiplicité de profils neuropsychologiques. La prise en considération du trouble déficit de la concentration permettra donc sans doute de réduire l'hétérogénéité interne de cette présentation du diagnostic de TDAH. Dans le cadre de nos recherches, nous pourrions toutefois ignorer cette problématique dans la mesure où tous les patients recrutés présentaient un trouble déficit de l'attention / hyperactivité à présentation mixte.

2- Comorbidités

Le trouble déficit de l'attention / hyperactivité se caractérise par de hauts niveaux de comorbidité avec les autres troubles référencés dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (Biederman, 2005 ; Biederman et al., 1999 ; Biederman et al., 1996). Dans un échantillon de 222 enfants et adolescents de 6 à 18 ans recrutés dans un service de

pédopsychiatrie, 73% des patients diagnostiqués TDAH présentaient ainsi au moins un autre diagnostic de trouble psychiatrique (Taurines et al., 2010). Il s'agissait le plus fréquemment d'un trouble oppositionnel avec provocation (46.9%), d'un trouble de l'humeur (27.9%), d'un trouble des conduites (18.5%), d'un trouble de l'élimination (18.5%), d'un trouble anxieux (16.7%) ou de tics (9.5%) (Taurines et al., 2010). Parmi les troubles non psychiatriques, les troubles des apprentissages sont fréquents, la dyslexie et la dyspraxie en tête, avec une incidence reportée entre 9 et 25% (Kaufmann & Nuerk, 2008). Enfin, l'eczéma et les troubles du sommeil sont également associés au TDAH (Romanos et al., 2011 ; Cortese et al., 2009 ; Imeraj et al., 2012).

L'ordre d'apparition des troubles peut nous renseigner en partie sur les rapports causaux existants entre eux. Bien que chaque cas individuel soit unique, on remarque une tendance pour certaines comorbidités à apparaître en amont du TDAH (l'eczéma et les troubles du sommeil), pour d'autres à apparaître en même temps (énurésie, encoprésie, troubles des apprentissages), enfin d'autres semblent se développer plus fréquemment à la suite du trouble (trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites, troubles anxieux, abus de substance, obésité, troubles de la personnalité). Les comorbidités du TDAH doivent également être envisagées à partir de considérations développementales : elles évoluent en effet avec l'âge du patient, suivant le spectre des comorbidités typiques de l'enfance, de l'adolescence puis de l'âge adulte. Ainsi, les troubles de l'élimination, le trouble oppositionnel ou le trouble des conduites laissent place à des âges plus avancés aux troubles de la personnalité, à l'abus de substance ou aux troubles anxieux et troubles de l'humeur. Chez les patients diagnostiqués TDAH, les troubles de l'humeur et les troubles anxieux présentent une prévalence vie entière plus grande à l'âge adulte qu'au cours de l'enfance. Le trouble d'abus de substance voit également sa prévalence grimper à partir de l'adolescence chez ces patients, pour atteindre un taux de prévalence estimé à 45% à l'âge adulte (Sullivan & Rudnik-Levin, 2007).

Malgré ces tendances chronologiques, les relations causales entre le TDAH et ses comorbidités sont complexes et ne sauraient en général être considérées comme unidirectionnelles. Les troubles du sommeil précoces et sévères sont associés à la présence ultérieure d'un TDAH (Thunstrom, 2002), mais s'il est indéniable qu'un manque de sommeil récurrent cause des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité, il est également possible que les symptômes du TDAH suscitent des difficultés d'endormissement (Imeraj et al., 2012). De même, dans les cas de comorbidité entre le TDAH et le trouble oppositionnel avec provocation, il est probable que l'un et l'autre troubles se renforcent mutuellement au

cours du temps. Le TDAH rend les relations familiales plus difficiles, avec un risque d'escalade dans le conflit, ce qui accroît le risque d'apparition d'un trouble oppositionnel avec provocation (TOP) (Beauchaine et al., 2010). Mais une fois le trouble oppositionnel installé, les relations familiales désormais conflictuelles représentent un milieu stressant qui maintient ou accroît la dysrégulation émotionnelle chez l'enfant et alimentent ainsi les symptômes de TDAH (Villemonteix et al., 2014). Enfin, la présence d'eczéma au cours de la petite enfance a par exemple été associée au développement de problèmes comportementaux, et plus spécifiquement au TDAH, mais le lien demeure incertain (peut-être la causalité passe-t-elle par les troubles du sommeil suscités par l'eczéma) (Romanos et al., 2011 ; Schmitt et al., 2011).

Il faut souligner que le genre joue un rôle de modérateur important dans la présentation du trouble et dans l'apparition des comorbidités. Le ratio fille-garçon pour le TDAH est de 3:1 en population générale, et entre 5: 1 et 9 : 1 en échantillon clinique (Gaub et Carlson, 1997). Relativement aux garçons, les filles présentent plus de symptômes d'inattention que de symptômes d'hyperactivité / impulsivité, et donc plus souvent un TDAH à présentation inattentive (Hinshaw et al., 2006). Elles présentent également des niveaux plus élevés de dépression et d'anxiété, ainsi que des niveaux plus faibles d'agressions physique et de comportements d'externalisation (Levy et al., 2005 ; Rucklidge, 2010 ; Skogli et al., 2013). Ces différences de comorbidité reconduisent les différences constatées entre garçons et filles en population générale, avec une tendance plus marquée à l'externalisation chez les garçons que chez les filles, et une tendance plus marquée à l'internalisation chez les filles que chez les garçons (Eaton et al., 2012 ; Leadbeater et al., 1999). Ces tendances sont liées à l'effet prénatal différencié des hormones sexuelles, mais les rôles sociaux accordés aux filles et aux garçons semblent également jouer un rôle important (Cohen-Bendahan et al., 2005 ; Piccinelli & Wilkinson, 2000).

3- Hétérogénéité des sous-basements neuropsychologiques du trouble

Le modèle dominant du trouble déficit de l'attention / hyperactivité des années 1990 se centrait sur les processus de contrôle cognitif, avec en son cœur l'idée que le TDAH serait sous-tendu par des déficits neuropsychologiques du fonctionnement exécutif (Barkley, 1997 ; Sonuga-Barke et al., 2008). Les fonctions exécutives sont des processus cognitifs top-down, de haut niveau, qui permettent la direction et le contrôle non spécifiques des tâches cérébrales

accessibles à la conscience. Il n'y a pas de consensus quant à leur définition précise (Castellanos et al., 2000), mais elles incluent un ensemble d'habiletés soutenant la capacité à initier, faire se succéder, associer et interrompre divers processus cognitifs, et sont impliquées dans les tâches séquentielles dirigées vers un but : mémoire de travail spatiale et verbale, inhibition de réponse, correction des erreurs, flexibilité cognitive, planification, etc. (Willcutt et al., 2005). Elles permettent l'initiation de nouvelles séquences d'actions en inhibant les réponses habituelles, la coordination de la réalisation simultanée de plusieurs tâches cognitives, le partage des ressources attentionnelles d'une séquence de comportement à une autre, le maintien de l'attention au long cours. Parmi elles, la mémoire de travail peut être définie comme la capacité à maintenir une information disponible pour le traitement cognitif tout en réalisant une tâche parallèle ou en utilisant cette information pour réaliser une action ou une opération mentale (Baddeley, 1986). L'inhibition de réponse renvoie à la capacité à inhiber une réponse (verbale ou motrice) au cours du comportement dynamique, et inclue donc l'inhibition d'une réponse à venir, l'arrêt d'une réponse enclenchée, et le contrôle d'interférence (Nigg, 2001). La flexibilité cognitive décrit la capacité à faire transiter l'attention d'un aspect d'un objet à un autre, ou à s'adapter aux exigences changeantes d'une situation (changement de règle, d'agenda, ...) (Stemme et al., 2007). La planification, enfin, renvoie à la capacité à organiser une série d'étapes pour parvenir à un but désiré (Willcutt et al., 2005).

Les études chez l'enfant d'âge scolaire et chez l'adulte suggèrent que les fonctions exécutives doivent être conceptualisées comme un ensemble de domaines liés mais distincts, tels que la planification, le contrôle des impulsions, la flexibilité mentale et la mémoire de travail (Castellanos et al., 2006). Les lobes frontaux se sont en effet révélés être hétérogènes, avec des sous-régions spécialisées aux corrélats anatomiques et fonctionnels distincts, chacune associée à un ensemble différent de fonctions exécutives (Fuster, 1988). Les modèles contemporains considèrent donc que les fonctions exécutives impliquent de multiples circuits neuronaux, dont le thalamus, les ganglions de la base, les régions pariétales, le cervelet et le cortex préfrontal (Pennington & Ozonoff, 1996 ; Durston, 2003 ; Somerville & Casey, 2010).

L'attention est un construit multidimensionnel, qui renvoie à l'allocation préférentielle de capacités de traitement limitées à un objet donné (Mesulam, 1999), ou encore au traitement facilité d'un élément d'information relativement à d'autres (Nigg, 2001). D'après Posner & Petersen (1990), elle peut être divisée en trois réseaux : le réseau d'alerte, d'orientation et l'attention exécutive. L'alerte renvoie à la capacité à produire et maintenir un niveau de vigilance et de performance optimal pendant les tâches. Le réseau d'orientation permet de

donner la priorité à tel ou tel input sensoriel en sélectionnant une modalité ou une localisation. Enfin, l'attention exécutive permet la gestion de conflits potentiels entre de multiples indices attentionnels (Posner & Petersen, 1990).

D'innombrables études ont examiné la présence ou l'absence de déficits des fonctions exécutives et/ou du fonctionnement attentionnel en comparant des patients présentant un TDAH à des sujets sains à l'aide de tâches expérimentales. Dans une méta-analyse de ces études, Willcutt et collaborateurs (2005) ont montré que les patients avec TDAH présentaient des performances moindres que les sujets sains dans de multiples domaines exécutifs et attentionnels, la plupart du temps avec des tailles d'effet moyennes, les atteintes les plus fortes se situant dans les domaines de l'inhibition de réponse, de la vigilance, de la mémoire de travail spatiale et de certains aspects de la planification.

Il faut souligner toutefois que moins de la moitié des enfants diagnostiqués TDAH présentent des performances altérées à au moins l'une de ces tâches de fonctionnement exécutif ou d'attention relativement aux sujets sains (Nigg et al., 2005). Par ailleurs, les corrélations entre les symptômes de TDAH et les scores aux tâches sont significatives, mais de faibles magnitude, ne dépassant pas les .35 (Willcutt et al., 2001). Enfin, les études de jumeaux suggèrent que la majorité des influences génétiques et environnementales contribuant au TDAH sont indépendantes des influences génétiques et environnementales contribuant aux déficits du fonctionnement exécutif (Doyle et al., 2005). Ces résultats se rejoignent donc pour suggérer que les déficits du fonctionnement exécutif et de l'attention mis en évidence par la psychologie expérimentale contribuent au TDAH, mais ne sauraient l'expliquer entièrement (Willcutt et al., 2005).

A partir de ce constat, une ligne de recherche différente s'est intéressée au traitement des récompenses dans le TDAH. Dans la première de ces études dites d'aversion pour les délais, les enfants recrutés devaient choisir entre une petite récompense immédiate (1 point après 3 secondes) et une récompense plus large mais retardée (2 points après 30 secondes). La réduction des délais d'attente s'accompagnait ainsi d'une réduction du total de récompense obtenu au terme de la session (Sonuga-Barke et al., 1992). A l'instar de cette première étude princeps, de multiples études ont mis en évidence une préférence chez les patients TDAH pour des récompenses immédiates petites relativement à des récompenses plus grandes mais plus tardives (Sonuga-Barke et al., 2003 ; Luman et al., 2005 ; Sonuga-Barke et al., 2008), en montrant que cette aversion pour les délais était indépendante des déficits d'inhibition

également constatés chez ces patients (Solanto et al., 2001 ; Sonuga-Barke et al., 2003 ; Dalen et al., 2004).

Dans les situations où ils ne peuvent s'échapper ou éviter un délai (i.e. dans des conditions non-négociables, en classe par exemple), il est alors probable que les patients présentant ce style motivationnel allouent leur attention à des aspects de l'environnement qui accélèrent le passage du temps, représentent des récompenses immédiates ou altèrent l'expérience subjective du délai (Sonugar-Barke et al., 2003). Si ces stimulations environnementales sont trop limitées, le modèle prédit que ces enfants agiront eux-mêmes sur leur environnement pour créer des stimulations. En accord avec cette suggestion, il a été montré que les patients avec TDAH augmentaient leur activité motrice lorsque le délai s'allongeait (Sonuga-Barke et al., 2008). Les comportements qui créent une stimulation (gigoter, taper du pied) seront alors perçus par l'entourage comme de l'hyperactivité ; l'attention aux composantes de l'environnement plus stimulantes comme de l'inattention. La prise en considération de ce style motivationnel a conduit à une remise en question du modèle du TDAH centré sur l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif. Du fait de la logique même de l'approche catégorielle déployée dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, cette reconnaissance de multiples voies causales peut nous sembler après coup inévitable : dans la mesure où les diagnostics sont réalisés sur la base de symptômes comportementaux, plutôt que sur le constat d'un dysfonctionnement neuropsychologique, il serait illusoire d'espérer constater une association nécessaire entre les caractéristiques cliniques du TDAH et des aspects neuro-bio-psychologiques uniques (Sonuga-Barke et al., 2010).

Tout comme pour les déficits des fonctions exécutives, tous les enfants diagnostiqués TDAH ne présentent pas une aversion pour le délai (Sonuga-Barke et al., 2010). Ré-analysant les résultats d'une étude antérieure évaluant la contribution indépendante de l'aversion pour les délais et des déficits de l'inhibition motrice dans un échantillon de 45 enfant diagnostiqués TDAH, Nigg et collaborateurs estiment ainsi que 39% de ces patients ne présentaient pas de déficit à l'une ou l'autre tâche (Nigg et al., 2005 ; Solanto et al., 2001). D'autres facteurs ont donc été proposés comme contributions indépendantes aux symptômes du TDAH. L'un d'entre eux est la variabilité des temps de réaction (Castellanos et al., 2005 ; Karalunas et al., 2014), qui pourrait être liée à une incapacité à mobiliser la quantité d'énergie requise pour la réalisation d'une tâche (Sergeant, 2005). Cette variabilité des temps de réaction contribue indépendamment à différencier patients avec TDAH et sujets sains, même lorsque l'aversion

pour les délais et les déficits d'inhibition et de mémoire de travail sont pris en considération (Kuntsi et al., 2001 ; Wahlstedt et al., 2009).

Autrefois jugée comme secondaire au TDAH, la dysrégulation émotionnelle apparaît maintenant également comme l'un des facteurs pouvant contribuer à la symptomatologie du trouble. Dans une étude récente, Sjöwall et collaborateurs (2013) ont comparé 102 enfants avec TDA/H de 7 à 13 ans à 102 contrôles à l'aide d'une série de tâches ciblant plusieurs caractéristiques du fonctionnement neuropsychologique : le fonctionnement exécutif (mémoire de travail, inhibition et flexibilité), l'aversion pour le délai et la variabilité des temps de réactions. Des évaluations parentales de la régulation émotionnelle ont également été obtenues. Dans cette étude, le fonctionnement exécutif, la variabilité des temps de réaction et la dysrégulation émotionnelle étaient trois variables qui contribuaient indépendamment à la différenciation entre enfants avec TDA/H et sujets sains. Le délai pour l'aversion n'apportait pas de contribution statistiquement significative, même si 14% des enfants avec TDAH présentaient des déficits dans ce domaine (Sjöwall et al., 2013). L'importance qu'a prise la dysrégulation émotionnelle dans les modèles contemporains du TDAH fait l'objet d'une revue de littérature dans le cadre de ce doctorat (Etude 1). Cette revue éclaire à la fois les réflexions sur l'hétérogénéité diagnostique proposées plus loin dans ce doctorat, et l'interprétation de nos résultats d'imagerie cérébrale impliquant des aires supportant la régulation émotionnelle dans le TDAH.

Si les modèles contemporains du TDAH insistent finalement sur son hétérogénéité neuropsychologique (Nigg et al., 2005 ; Castellanos et al., 2006), on peut se demander dans quelle mesure cette hétérogénéité est réductible à une approche catégorielle, même lorsqu'on spécifie diverses voies causales. A l'origine, certains opposants au Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux soutenaient en effet qu'il était vain de proposer des catégories diagnostiques, puisque chacun individu rattaché à la catégorie serait caractérisé par une histoire propre, singulière, incomparable à celles des autres. En reprenant cet argument extrême sur le plan neurobiologique, on peut s'interroger légitimement sur la 'profondeur' de l'hétérogénéité intra-diagnostique pour le TDAH. Au sein de l'étude de Sjöwall et collaborateurs, il faut cependant souligner qu'une fois l'ensemble des facteurs étudiés pris en considération, seuls 7% des patients avec TDAH restaient sans déficit constaté en comparaison avec les sujets sains (Figure 1). Ce résultat semble donc suggérer qu'il est possible de définir un nombre limité de voies causales impliquées dans le trouble, même si leur nombre et leur importance respective fait encore débat (Sjöwall et al., 2013).

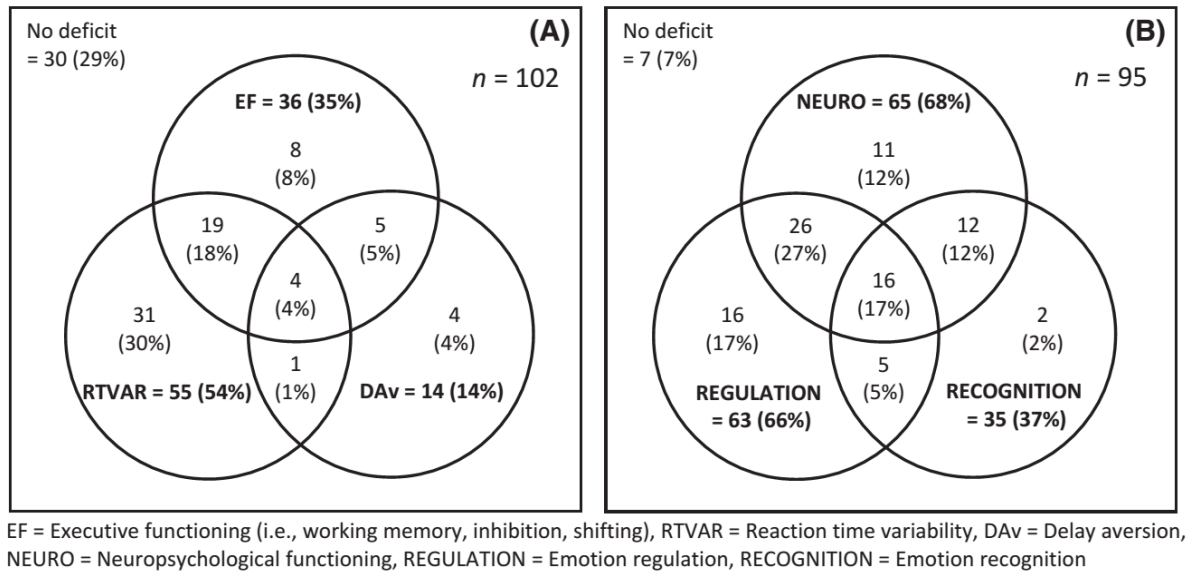


Figure 3 : Proportion des cas de TDAH avec des atteintes neuropsychologiques (A) et/ou émotionnelles (B).

Réimprimé de Sjöwall et al., 2013.

4- Facteurs étiologiques

La mise en évidence des facteurs en jeu dans le TDAH est rendue complexe par l'importante comorbidité existant entre ce trouble et les autres troubles psychiatriques. Malgré cette difficulté, de multiples études ont contribué à identifier facteurs génétiques et facteurs environnementaux contribuant au développement du trouble. Les modèles contemporains insistent à la fois sur la pluralité des facteurs impliqués et sur l'importance des interactions, notamment entre facteurs environnementaux et génétiques (Swanson et al., 2007 ; Millichap, 2008).

4.1 –Facteurs génétiques

Les études familiales (Faraone et al., 1992), les études de jumeaux (Stevenson, 1992 ; Thapar et al., 2005) et les études d'adoption (Deutsch et al., 1990 ; Thapar et al., 2005) ont montré que le TDAH était un trouble hautement héritable, avec des contributions génétiques équivalentes chez les garçons et les filles (Faraone et al., 2000). D'un pays à l'autre, les études de jumeaux reportent des estimations d'héritabilité entre 71 et 90% (Thapar et al 1999 ;

Nikolas & Burt, 2010). Les parents de premier degré (frères et sœurs, enfants et parents) des patients diagnostiqués TDAH présentent un risque accru de présenter ce trouble, avec une fréquence cinq à six fois supérieure à celle constatée en population générale (Biederman et al., 1990 ; Smalley, 1997). Les jumeaux monozygotes présentent un taux de concordance de 79%, contre 32% pour les jumeaux dizygotes du même genre (Smalley, 1997). Sur la base de ces études, il a été affirmé que les facteurs génétiques contribueraient à 80% de l'étiologie du TDAH (Biederman & Faraone, 2002), bien qu'on puisse douter que ce genre de quantification chiffrée ait réellement un sens.

Les études de gènes candidats dans le TDAH ont principalement porté sur les gènes liés aux neurotransmetteurs catécholaminergiques (e.g. dopamine et noradrénaline) (Millichap, 2008). Dans une méta-analyse de ces études, Gizer et collaborateurs (2009) reportent des associations significatives avec le diagnostic de TDAH pour les gènes DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B, et SNAP25 (Gizer et al., 2009). Le gène du transporteur de la dopamine (DAT1), le gène du récepteur D4 de la dopamine (DRD4), et le gène du récepteur D5 de la dopamine (DRD5) sont tous les trois impliqués dans la régulation de la disponibilité dopaminergiques dans de multiples structures cérébrales. Le gène du transporteur de la sérotonine (5HTT) est responsable de la recapture de la sérotonine dans l'espace synaptique, tandis que le gène du récepteur sérotoninergique 1B (HTR1B) serait impliqué dans la régulation du cycle veille/sommeil (Lesch et al., 1996 ; Ichikawa et al., 2005). Enfin, le gène de la protéine 25 associée aux synaptosomes (SNAP25) est impliqué dans la croissance axonale et la plasticité synaptique (Sollner et al. 1993).

Bien que l'association entre ces polymorphismes et le diagnostic de TDAH soit significative, il faut souligner qu'elle reste très modeste, ces gènes ne permettant de rendre compte ensemble que de 3 à 4% de la variance totale du phénotype TDAH (Smith et al., 2009). Une des limitations des études de gènes candidats publiées à l'heure actuelle tient dans la prise en considération d'un seul polymorphisme par gène à la fois : il est possible que l'évaluation simultanée de multiples marqueurs permette à terme de rendre compte d'une part plus importante de la variance du trouble (Gizer et al., 2009).

4.2 –Facteurs environnementaux

De multiples facteurs environnementaux ont été associés au TDAH, toutefois il est difficile de savoir lesquels d'entre eux jouent un véritable rôle causal (Lahey et al., 2009 ; Thapar & Rutter, 2009). En matière de facteurs environnementaux, corrélation ne signifie en

effet pas nécessairement effet causal : il est possible que certaines associations soient influencées par des dispositions génétiques parentales ou familiales (corrélations gène-environnement), comme par exemple la consommation de cigarette durant la grossesse chez la mère, ou le rejet par les pairs (Thapar et al. 2013). Certaines associations pourraient également refléter l'effet caché d'une tierce variable environnementale non mesurée.

4.2.1 –Facteurs prénataux et périnataux

La consommation de cigarettes durant la grossesse est le facteur de risque qui a reçu la plus grande attention en lien avec le TDAH. L'association entre ce facteur environnemental et le diagnostic a été confirmée dans une étude de jumeaux en population générale (Thapar et al., 2003 ; Langley et al., 2005). Des associations entre le stress maternel durant la grossesse et le diagnostic ont également été reportées (Grizenko et al., 2008 ; Glover et al., 2011), tandis que l'association entre la consommation d'alcool durant la grossesse et le TDAH demeure pour l'heure plus incertaine (Mick et al., 2002 ; Linnet et al., 2003). L'exposition prénatale au plomb a également été impliquée (Swanson et al., 2007 ; Millichap et al., 2008).

Un faible poids à la naissance et une naissance prématurée sont associées au TDAH, mais également à l'exposition prénatale au tabac (Jaakkola et al., 2001 ; Bhutta et al., 2002 ; Linnet et al., 2006). Un tiers des enfants prématurés avec des poids à la naissance inférieurs à 1500 grammes reçoivent ainsi un diagnostic de TDAH lorsqu'ils sont examinés entre cinq et sept ans (St Sauver et al., 2005).

4.2.2 –Facteurs psychosociaux

La privation de soins élémentaires lors des premières années de la vie a été associée à des symptômes de TDAH (O'Connor & Rutter, 2000 ; Rutter et al., 2007). Les enfants souffrant de maltraitance présentent une plus forte incidence du TDAH (Famularo, 1992). Les conflits intrafamiliaux ont été associés au TDAH, mais les études longitudinales et les études de jumeaux suggèrent que cette association est sous-tendue par des facteurs hérités confondants (Lifford et al., 2008, 2009). Si la qualité des relations intrafamiliales et des relations avec les pairs peut contribuer au maintien ou à l'aggravement du trouble (Sandberg, 2002), les facteurs psychosociaux jouent sans doute plutôt un rôle de modulation dans l'expression et le développement du TDAH, déterminant pour l'apparition de comorbidités (Thapar, 2013).

5- Modèles explicatifs

Plusieurs modèles explicatifs du TDAH ont été proposés. La comparaison de leurs hypothèses est rendue difficile par la multiplicité des niveaux d'analyse possibles et nécessaires (Coghill et al., 2005). Ainsi, un modèle formulé au niveau neurobiologique (avec par exemple des hypothèses relatives à un manque/excès de la disponibilité de certains neurotransmetteurs) n'est pas nécessairement incompatible avec un modèle décrivant un processus psychologique (tel qu'un modèle des mécanismes de maintien de la vigilance), dans la mesure par exemple où des anomalies dans la disponibilité de tel ou tel neurotransmetteur pourraient tout à fait se traduire sur le plan psychologique par des déficits liés au maintien de la vigilance. Il est donc nécessaire à la fois de bien situer le niveau d'analyse des différents modèles, et en même temps de se demander dans quelle mesure ils sont compatibles ou concurrentiels. Toutefois, il n'est pas toujours aisé de tirer toutes les conséquences d'une hypothèse donnée pour des niveaux d'analyse multiples, ce qui complique la comparaison de modèles concurrents. Par ailleurs, l'hétérogénéité causale intra-catégorielle supposée dans le TDAH complique également la discussion, car il est possible que certains processus ne soient caractéristiques que de sous-groupes d'enfants avec TDAH. À terme, une des ambitions majeures des études de neuro-imagerie est d'apporter des contraintes, des pistes ou des éléments de vérification pour la formulation de modèles explicatifs du trouble.

5.1 – L'hypothèse hypo-dopaminergique

L'hypothèse d'un déficit de la dopamine dans le TDAH semble de prime abord relier idéalement le mécanisme d'action du méthylphénidate et les symptômes du trouble (Volkow et al., 2001). Le système dopaminergique est aujourd'hui bien défini, tant sur le plan synaptique qu'en termes de circuits cérébraux (Swanson et al., 2007). Au niveau synaptique, il implique trois étapes distinctes : la décharge neuronale conduisant à la libération du neurotransmetteur qui a pour cible des récepteurs spécifiques (1) ; un transporteur permet ensuite le recyclage du neurotransmetteur libéré, régulant ainsi sa distribution temporelle et spatiale dans l'espace extracellulaire (2) ; une enzyme enfin agit afin de métaboliser et d'inactiver le neurotransmetteur (3) (Swanson et al., 2007). Il existe par ailleurs deux composantes distinctes du système dopaminergique : une composante tonique et une composante phasique (Bilder et al., 2004). La composante phasique entre en action sous l'influence de stimuli externes et représente une libération d'une grande concentration de dopamine dans l'espace synaptique, cette dernière étant rapidement inactivée par les processus

de recapture. La composante tonique de la dopamine renvoie à une disponibilité continue de dopamine dans l'espace extracellulaire qui permet la modulation des réponses phasiques en agissant sur des récepteurs inhibiteurs pré-synaptiques (Bilder et al., 2004). Des anomalies de l'une ou l'autre des trois étapes décrites précédemment pourraient conduire à des anomalies du fonctionnement dopaminergique.

Sikstrom et Soderlund (2007) considèrent par exemple que des niveaux toniques de dopamine anormalement bas chez les patients avec TDAH pourraient sous-tendre des réponses phasiques caractérisées par une hypersensibilité aux stimuli externes (causant à la fois de la distractibilité et de l'hyperactivité chez les patients) (Sikstrom & Soderlund, 2007). Il ne s'agit cependant pas de l'hypothèse la plus répandue dans la littérature : du fait du mécanisme d'action du méthylphénidate, de nombreux auteurs ont plutôt fait l'hypothèse d'une trop grande disponibilité du transporteur de la dopamine chez les patients avec TDAH, ce qui conduirait à une recapture plus rapide de la dopamine libérée dans l'espace synaptique (Volkow et al., 2007).

Dans une méta-analyse récente intégrant neuf études de tomographie par émission de positons, avec 170 patients avec TDAH et 170 sujets sains, les patients avec TDAH présentaient en moyenne une densité de transporteur de la dopamine de 14% supérieure aux sujets sains dans le striatum, confirmant en apparence cette hypothèse très répandue (Fusar-Poli et al., 2012). Cependant, la taille d'effet était petite, et les résultats se caractérisaient par une hétérogénéité inter-études importante, corrélée à l'exposition au méthylphénidate qui variait elle aussi en nombre de patients et en durée d'une étude à l'autre. Au terme d'analyses complémentaires, Fusar-Poli et collaborateurs (2012) concluent que les plus hauts niveaux de densité du transporteur de la dopamine généralement constatés chez les patients avec TDAH sont sans doute la conséquence d'une exposition prolongée au méthylphénidate, et non un déficit lié au trouble.

Par ailleurs, si la dopamine semble jouer un rôle central dans la régulation des actes psychomoteurs, dans la motivation, et dans les fonctions attentionnelles et inhibitrices supportées par les voies fronto-striatales (Volkow et al., 2007), il faut souligner tout de même que la caractéristique commune des traitements médicamenteux du TDAH n'est pas d'agir sur les voies dopaminergiques, mais bien sur les voies noradrénergiques (Gonon et al., 2009). En effet, l'atomoxétine, traitement médicamenteux du TDAH à l'efficacité proche du méthylphénidate, inhibe sélectivement le transporteur de la noradrénaline sans affecter le transporteur de la dopamine (Pliszka, 2005). Enfin, si des gènes dopaminergiques ont bien été

impliqués dans le TDAH, les effets génétiques demeurent très modestes. Contre une idée répandue, les données disponibles actuellement ne supportent donc pas l'hypothèse d'un lien fort ou central entre dysfonction dopaminergique et TDAH (Gonon et al., 2009).

5.2 –Le modèle de régulation de la vigilance

Hegerl & Hensch (2012) ont proposé récemment un modèle de régulation de la vigilance pour les troubles affectifs, qui inclue le TDAH (Hegerl & Hensch, 2012). Ce modèle s'appuie sur l'hypothèse que le TDAH et la manie partagent des mécanismes pathogènes (Hegerl et al., 2010). Cette hypothèse repose elle-même sur trois principaux constats : en premier lieu, des déficits du sommeil sont généralement présents dans les deux troubles, et une vigilance instable a été mise en évidence chez les deux catégories de patients (Cortese et al., 2009). En second lieu, le méthylphénidate semble efficace pour soulager les deux symptomatologies, ce qui pourrait sembler contre-intuitif dans le cas de la manie (Hegerl et al., 2010). Enfin, il a été constaté que les enfants en privation de sommeil développaient un style hyperactif, parlant beaucoup et manifestant des comportements de recherche de sensation. Selon Hegerl & Hensch (2012), les patients diagnostiqués TDAH et les patients maniaques se caractériseraient donc par une vigilance instable, qui expliquerait les déficits attentionnels constatés dans les deux troubles. Pour stabiliser cette vigilance, l'enfant tenterait d'accroître la stimulation externe (environnementale), développant ainsi un style caractérisé par de l'hyperactivité, de l'impulsivité et de la recherche de sensations.

Cette hypothèse rejoint une théorisation ancienne dite de la stimulation optimale (Zentall, 1975), qui stipulait que le comportement des enfants manifestant de l'hyperactivité constituait une tentative pour créer une stimulation environnementale optimale. Chaque individu aurait ainsi son propre niveau optimal d'éveil, déterminé biologiquement, lui permettant d'atteindre un niveau de fonctionnement cognitif optimal. Les enfants avec TDAH seraient caractérisés par un état de sous-éveil, qui amoindrirait leurs performances cognitives dans une situation normale pour un autre enfant. Un environnement plus stimulant permettrait de normaliser leur comportement et leurs performances. Ce modèle est effectivement supporté par des données empiriques montrant que l'ajout de stimulations extra-tâches améliore les performances des patients avec TDAH (Zentall & Shaw, 1980 ; Zentall & Meyer, 1987 ; Soderlund et al., 2007).

Il faut souligner toutefois que le modèle proposé par Hegerl & Hensch écrase les différences entre trouble déficit de l'attention sans hyperactivité, TDAH et manie. En effet, à

partir de cette modélisation, on ne comprend pas pourquoi certains enfants développent un style hyperactif et d'autre non, alors même qu'ils sont supposés présenter des déficits de la vigilance du même ordre. Par ailleurs, certains enfants avec TDAH ne reportent aucun déficit lié au sommeil. Finalement, que faire de l'élation de l'humeur et des idées grandioses propres à la manie ? La généralité du modèle semble donc également sa faiblesse, et il est *a priori* nécessaire de le compléter par d'autres mécanismes étiologiques, même si les auteurs ne nous indiquent pas comment. Enfin, on ignore encore à ce jour quelle(s) pourrai(ent) être la/les cause(s) des déficits du sommeil sous-jacents à la dysrégulation de la vigilance supposée.

5.3 –La théorie neuro-énergétique comportementale

Issue du modèle cognitivo-énergétique de Sergeant, la théorie neuro-énergétique comportementale est une théorie expliquant le ralentissement et les fluctuations du fonctionnement attentionnel caractéristiques du TDAH (Sergeant, 2005 ; Killeen et al., 2013). Selon Killeen & collaborateurs (2013), les neurones des patients diagnostiqués TDAH ne seraient pas fournis adéquatement en ressources énergétiques (lactate) requises pour délivrer des décharges de manière prolongée et précise. Cette insuffisance énergétique pourrait être liée au dysfonctionnement de l'une ou l'autre des composantes impliquées dans le transport du lactate des astrocytes aux neurones. En l'absence de l'énergie requise, la persistante dans une activité perceptive, cognitive ou motrice serait rendue difficile.

Dans un article récent, Killeen et collaborateurs (2013) proposent une modélisation mathématique de la vitesse du traitement de l'information comme mouvement brownien avec une dérive vers l'action. Cette modélisation leur permet de proposer un calcul de la vitesse et de la complétude de la transmission d'informations à partir de la performance de sujets lors de tâches cognitives. Leurs ré-analyses des performances des patients avec TDAH lors de tâches variées mettent alors en évidence un ralentissement de 15 à 25% de la vitesse et de la complétude de la transmission d'information neuronale comparativement aux sujets sains.

La théorie neuro-énergétique comportementale conduit inévitablement une réinterprétation des résultats antérieurs ; par exemple, contrairement à une hypothèse répandue, les déficits constatés aux tâches d'inhibition motrice comme la stop task chez les patients avec TDAH ne seraient pas liés à des déficits de l'inhibition, mais seulement au fait que ces patients donnent des réponses plus lentes et plus variables à des stimuli présentés visuellement lors du traitement concurrent d'un second stimulus, du fait de déficits énergétiques. Appuyant cette hypothèse d'une absence de déficits de l'inhibition *per se* dans

le TDAH, les auteurs rappellent que le délai moyen de réponse au signal stop chez les patients TDAH ne diffère pas en moyenne de celui des sujets sains (Killeen et al., 2013).

Bien qu'en apparence très puissante, cette théorie occupe une place un peu à part dans le champ de recherches du TDAH. En effet, sa validation repose sur des outils mathématiques complexes qui rendent le débat et la discussion des hypothèses en présence difficiles pour de nombreux chercheurs. Ainsi si elle est parfois mentionnée, elle est à ce jour encore peu testée ou discutée, hormis par le groupe de recherches qui la porte.

5.4 – L'hypothèse d'une intrusion du réseau de mode par défaut

Dans un article fondateur de 2007, Sonuga-Barke et Castellanos ont proposé un changement de perspective dans l'abord de la fluctuation attentionnelle caractéristique des patients présentant un TDAH (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007). Ces fluctuations et leur impact sur les performances cognitives étaient jusque-là conceptualisés comme un échec de processus de régulation des fonctions exécutives. Ces deux auteurs proposent une hypothèse alternative, en suggérant que les patients avec TDAH seraient en réalité caractérisés par une incapacité partielle à effectuer la transition entre un état dit de réseau de mode par défaut (caractérisant la cognition non-spécifique orientée vers soi qu'on retrouve chez tout individu lorsqu'il n'a pas de tâche cognitive à effectuer) et un état actif permettant la réalisation de tâches cognitives (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007). Cette incapacité conduirait à la répétition de situations où des activations caractéristiques du cerveau à l'état de repos interfèrent avec les processus cognitifs actifs requis pour la réalisation de tâches orientées vers un but, ce qui expliquerait notamment la variabilité des temps de réaction constatée dans le TDAH.

Cette hypothèse s'appuie donc sur la notion de réseau de mode par défaut (Fox et al., 2006). Cette notion décrit un ensemble de régions actives lorsque le cerveau est au repos, qui subissent une désactivation lors de la réalisation de tâches. Les régions composant ce réseau dit tâche-négatif incluent des portions du cortex pariétal médian et latéral, du cortex préfrontal médian, du précuneus et du cortex cingulaire postérieur. Elles sont temporellement anti-corrélées avec un réseau dit tâche-positif qui comporte des régions préfrontales dorso-latérales, l'aire motrice supplémentaire et des régions du cortex pariétal (Fransson, 2005, 2006). Le réseau dit tâche-positif a été impliqué dans la sélection de réponses, ainsi que la préparation et la planification d'actions (Fransson, 2005, 2006). A l'inverse, les régions du

réseau dit tâche-négatif ont été associées à une orientation attentionnelle introspective, au traitement émotionnel et au maintien d'un concept de soi (Gusnard et al., 2001; Gusnard et al., 2005).

En lien avec l'article princeps de Sonuga-Barke & Castellanos, plusieurs études ont mis en évidence une réduction de l'anti-synchronie entre réseaux tâche-positifs et réseaux tâche-négatifs chez les patients diagnostiqués TDAH (Fassbender et al., 2009 ; Sun et al., 2013 ; Hoekzema et al., 2013), ou une connectivité fonctionnelle intra-réseau du réseau de mode par défaut plus faible chez ces patients (Uddin et al., 2008; Broyd et al., 2009).

Là aussi, l'origine précise de ces difficultés reste à élucider, même si un article récent tente de faire de lien entre dysfonction dynamique des catécholamines et déséquilibre de ces réseaux (Aboitiz et al., 2014).

5.5 –Des atteintes multiples et complexes de plusieurs voies cérébrales

A rebours des modélisations théoriques précises telles que celles que nous venons d'évoquer, certains auteurs partent des résultats d'imagerie cérébrale disponibles pour parler 'd'anomalies fronto-striatales, fronto-cerebellaires et fronto-limbiques' dans le TDAH. On retrouve ainsi souvent cette formulation dans les revues de littérature consacrées au trouble (Cubillo et al., 2012). Bien que juste dans une certaine mesure (il est vrai que l'on retrouve souvent des résultats d'imagerie structurelle ou fonctionnelle dans ces régions lorsque l'on compare sujets sains et patient avec TDAH), cette expression peut être gênante dès lors qu'elle donne une illusion d'explication et de localisation cérébrale précise – et *in fine* une illusion d'explication. En effet, le terme 'anomalies' suggère que l'on parle d'un phénomène qui a une certaine unité, tandis que l'évocation prioritaire des trois circuits laisse penser à une localisation relativement circonscrite des anomalies en question. En réalité, comme nous aurons l'occasion de le discuter pour les données d'imagerie structurelle, cette suggestion d'unité et d'homogénéité est tout à fait trompeuse : dans le TDAH, si l'on considère à la fois les résultats d'imagerie structurelle et d'imagerie fonctionnelle, la quasi-intégralité des régions du cerveau a déjà été impliquée à un moment ou un autre. En particulier, il faudrait également prendre en considération des anomalies de régions temporales non limbiques et de régions pariétales (Castellanos & Proal, 2012). Par ailleurs, en imagerie fonctionnelle, les résultats varient en général considérablement d'une étude à l'autre, même lorsque des paradigmes identiques sont appliqués. Enfin, même si les atteintes étaient effectivement

limitées à ces trois circuits, il faut souligner que l'on parle là d'un ensemble de régions qui représentent une partie très importante du cerveau. Cette localisation est donc en elle-même assez peu informative, dans la mesure où elle couvre des régions hétérogènes, impliquées elles-mêmes dans de nombreux troubles (McGuire & Matsumoto, 2004).

Il nous semble donc que s'exprime avec cette expression une tendance dans la littérature scientifique sur le TDAH à minimiser l'hétérogénéité et la variabilité des résultats des études individuelles. Il n'est pas possible de décrire avec certitude les motifs généralement inconscients poussant les auteurs du champ à de telles formulations, mais l'on entrevoit toutefois qu'elles participent à une légitimation du programme de recherche onéreux auquel nous participons dès lors que nous produisons des études de neuro-imagerie, dans la mesure où elles tendent à maximiser le sentiment (donné au lecteur comme ressenti par l'auteur) d'une compréhension des dynamiques à l'œuvre dans le trouble.

6- Traitements

6.1 –Traitements médicamenteux

La forme la plus commune et efficace de traitement pour le TDAH est le recours à la médication par psychostimulant (Schworen et al., 2012). Molécule la plus prescrite, le méthylphénidate a pour caractéristique d'influencer la disponibilité de la dopamine et de la noradrénaline dans l'espace synaptique, en occupant le transporteur de la dopamine en charge de la recapture de ces deux neurotransmetteurs (Arnsten et al., 2006 ; Schworen et al., 2012). Son administration permet de réduire les symptômes du TDAH, avec une taille d'effet large (.8-1.0) (Banaschewski et al., 2006; Faraone & Buitelaar, 2010). Dans une méta-analyse récente de soixante études chez des enfants et adolescents avec TDAH réalisées à partir de tâches cognitives, le méthylphénidate était supérieur au placebo pour accroître la mémoire de travail exécutive et non exécutive, réduire les temps de réaction, la variabilité des temps de réaction et améliorer l'inhibition de réponses (Coghill et al., 2013).

Les effets du traitement par psychostimulant sur l'apprentissage et la réussite académique demeurent toutefois incertains (Prasad et al., 2013). Les premières revues de littérature s'intéressant aux effets des psychostimulants sur la réussite scolaire n'avaient en effet pas mis en évidence d'effet significatif de ce traitement (Swanson et al 1993; Jadad et al 1999, Schachar et al; 2002). Ainsi, Swanson et collaborateurs concluent que les psychostimulants améliorent l'attention, la concentration et la motivation, mais pas la

performance académique (Swanson et al., 1993). Jadad et collaborateurs arrivent à la même conclusion (Jadad et al., 1999), tout comme Schachar et collaborateurs dans une revue de littérature ultérieure (Schachar et al., 2002). A rebours de ces études, une méta-analyse récente intégrant 43 études et un total de 2110 participants suggère que le traitement médicamenteux permet une hausse de la quantité de travail scolaire complétée (jusqu'à 15%), ainsi qu'une amélioration des scores des enfants traités à certains tests, tels que les tests d'arithmétique (Prasad et al., 2013). Le temps passé à travailler en classe était également augmenté. Au-delà des effets sur le fonctionnement cognitif et la réussite académique, les traitements médicamenteux permettent également une amélioration de la qualité de vie des patients (Danckaerts et al., 2010).

Une alternative médicamenteuse crédible aux psychostimulants dans le TDAH est l'atomoxétine, molécule permettant une inhibition sélective de la recapture pré-synaptique de la noradrénaline. Elle agirait de manière préférentielle dans les régions fronto-corticales à haute densité de neurones noradrénergiques (Michelson et al., 2002). De multiples études contrôlées ont mis en évidence l'efficacité de cette molécule sur les symptômes du TDAH, plus efficace qu'un placebo, aussi efficace que le méthylphénidate à libération immédiate, mais moins que le méthylphénidate à libération prolongée (Garnock-Jones & Keating, 2009). Dans une étude récente randomisée en double aveugle chez des enfants avec TDAH, le méthylphénidate améliorait plus les temps de réaction, la variabilité des temps de réaction, et réduisait plus le nombre d'erreurs d'omission que l'atomoxétine (Bedard et al., 2014).

Bien qu'efficaces, les traitements médicamenteux se caractérisent par certaines limitations. Loin de permettre une guérison, ils agissent plutôt à la manière de prothèses, amoindissant les symptômes du trouble sur une base journalière (Banaschewski et al., 2006). La symptomatologie resurgit généralement à l'arrêt du traitement. Des effets secondaires sur le sommeil et l'appétit ont été constatés, un enfant sur quatre rapportant un appétit moins grand, un enfant sur sept une insomnie (Schachter et al., 2001). Le traitement à libération prolongée est supposé couvrir une bonne partie de la journée, mais certaines routines comme le moment du lever ou du coucher ne sont pas concernées. Bien que réduisant significativement les principaux symptômes d'hyperactivité, impulsivité et inattention, le méthylphénidate ne permet pas toujours de résorber certaines difficultés associées au trouble, à l'image des difficultés relationnelles (Hoza et al., 2005). Enfin, certains parents et cliniciens émettent des réserves légitimes concernant l'utilisation d'un traitement médicamenteux pour lequel on dispose d'un recul encore modéré (Berger & Felsenthal-Berger, 2009).

6.2 –Traitements non-médicamenteux

Une revue de littérature et méta-analyse récente a comparé systématiquement l'efficacité de sept traitements du TDAH (Hodgson et al., 2014) : les programmes de modification comportementale fondés sur les théories de l'apprentissage et du conditionnement, la thérapie par le neuro-feedback, les approches psychosociales multimodales, les interventions ciblées dans l'école, l'entraînement de la mémoire de travail, l'entraînement parental, l'apprentissage du contrôle de soi. Deux types d'interventions permettaient des améliorations significatives : les programmes de modification comportementale et le neuro-feedback. Les programmes comportementaux permettaient des améliorations dans le domaine de l'inattention et de l'hyperactivité, modifiaient le score aux échelles de Conners enseignantes, la sociabilité, ainsi que le nombre d'erreurs à un test de reconnaissance perceptive pour l'intervention comportementale. Le neurofeedback avait un impact sur l'inattention, le contrôle-de-soi et la performance au test Digit Span. Les interventions étaient en général plus efficaces chez les filles et moins efficaces dans les cas de TDAH à présentation mixte.

Toutefois, dans une autre revue de littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés des traitements psychologiques et des traitements par l'alimentation, les résultats de toutes les études et revues antérieures sont relativisés du fait de la faible qualité méthodologique de la littérature et du manque d'évaluations en aveugle (Sonuga-Barke et al., 2013). Dans cette revue de l'efficacité des traitements alimentaires et psychologiques, les auteurs ont conduit deux types d'analyse, l'un sur les mesures non aveugles et l'autre avec des mesures en aveugle. Lorsque les évaluations étaient réalisées en non-aveugle, tous les traitements alimentaires et psychologiques proposés avaient des effets statistiquement significatifs. En revanche, dans les études en aveugle, les effets ne persistaient que pour le régime alimentaire d'exclusion des acides gras libres et d'exclusion des colorants alimentaires.

3. Caractérisation structurelle du trouble déficit de l'attention / hyperactivité

1- Approche par région d'intérêt (volume, surface, épaisseur corticale)

1.1 –Chez l'enfant et l'adolescent

Le TDAH est le trouble psychiatrique ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études d'imagerie par résonance magnétique structurelle en population pédiatrique (Rubia et al., 2014). La grande majorité de ces études s'appuie sur des analyses de régions d'intérêt sélectionnées a priori et délimitées manuellement, semi automatiquement ou automatiquement (voir Chapitre1), avec l'application de seuils statistiques plus ou moins conservateurs (selon qu'une correction était appliquée ou non pour le nombre de régions examinées au cours des analyses) (Rubia et al., 2014).

Dans une méta-analyse de 2007, Valera et collaborateurs ont ainsi identifié 27 études de régions d'intérêt dans le TDAH, incluant un total de 565 sujets avec TDAH et 583 contrôles, entre 9 et 15 ans, avec une large majorité de garçons (pourcentage moyen de plus de 80%, avec la moitié des effectifs de ces études 100% masculins) (Table1 ; Valera et al., 2007). Ces études examinaient pour la plupart le volume de matière grise d'une ou de plusieurs région(s) d'intérêt donnée(s) à partir d'une segmentation manuelle, semi-automatique, ou automatique permettant d'obtenir une mesure du volume de la région pour chaque participant. Etaient également incluses dans la méta-analyse des études anciennes examinant la surface d'une région d'intérêt à l'aide d'une unique planche d'image cérébrale (non réorientée). Le nombre de régions d'intérêt examinées dans trois études ou plus était de 33, le nombre de régions d'intérêt examinées dans deux études était 31. Les régions d'intérêt examinées dans une unique étude n'étaient logiquement pas prises en considération dans la méta-analyse. Au terme d'analyses portant sur l'ensemble de ces régions d'intérêt, enfants avec TDAH et contrôles présentaient une différence moyenne standardisée significative dans des régions d'intérêt du cervelet, pour le noyau caudé droit, pour le lobe frontal et pour le lobe préfrontal.

Depuis cette méta-analyse, une succession d'études de régions d'intérêt ont été conduites chez l'enfant et l'adolescent, avec une variabilité des fenêtres d'inclusions en âge.

Study and Year	ADHD				Control Subjects			Matching of ADHD and Control Samples ^a	Magnet Strength (Tesla)	Measure
	n	Mean Age	% Male	Dx System	n	Mean Age	% Male			
Aylward <i>et al.</i> 1996	10	11.3	100	DSM-III-R	11	10.7	100	1-3	1.5	Volume
Baumgardner <i>et al.</i> 1996	13	11.3	100	DSM-III-R	27	10.8	78	1, 3	1.5	Area
Berquin <i>et al.</i> 1998 ^c	46	11.7	100	DSM-III-R	47	11.8	100	1-3, 6-8	1.5	Both ^b
Bussing <i>et al.</i> 2002	5	10.8	75	DSM-IV	19	9.8	74	1-3, 10-11	1.5	Volume
Castellanos <i>et al.</i> 1996	57	11.7	100	DSM-III-R	55	12	100	1-3, 6-8	1.5	Both
Castellanos <i>et al.</i> 2001	49-50	9.7	0	DSM-IV	49-50	10	0	1-4, 6-8	1.5	Volume
Castellanos <i>et al.</i> 2002 ^d	152	10.0	59	DSM-IV	139	10.5	60	1-2, 12	1.5	Volume
Durston <i>et al.</i> 2004	30	12.1	100	DSM-IV	30	10.7	100	1-7, 13	1.5	Volume
Filipek <i>et al.</i> 1997	15	12.4	100	DSM-III-R	15	14.4	100	1, 3-4	1.5	Volume
Giedd <i>et al.</i> 1994	18	11.9	100	DSM-III-R	18	10.5	100	1, 3, 6-8	1.5	Area
Hill <i>et al.</i> 2003	23	9.4	74	DSM-IV	24	9.4	67	1, 4-5, 9	1.5	Both
Hynd <i>et al.</i> 1990	10	10.1	80	DSM-III-R ^e	10	11.8	80	1-3, 10	.6	Area
Hynd <i>et al.</i> 1991	7	9.1	71	DSM-III-R ^e	10	11.8	80	3, 10	.6	Area
Hynd <i>et al.</i> 1993	11	11.1	73	DSM-III-R ^e	11	11.0	55	1, 3, 10	.6	Area
Kates <i>et al.</i> 2002	13	9.4	100	DSM-IV	13	10	100	1-2, 4	1.5	Volume
Lyoo <i>et al.</i> 1996	25	12.5	84	DSM-III-R	20	12.2	85	1-4	1.5	Both
Mataro <i>et al.</i> 1997	11	14.6	73	DSM-III-R	19	14.8	84	1, 4	1.5	Area
Mostofsky <i>et al.</i> 1998	12	11.3	100	DSM-III-R or DSM-IV	23	11.3	100	1-2, 4	1.5	Area
Mostofsky <i>et al.</i> 2002	12	10.1	100	DSM-IV	12	10.2	100	1-2	1.5	Volume
Pineda <i>et al.</i> 2002 Hyp/In ^f	15	9.3	47	DSM-IV	15	9.3	47	1-3, 5, 7-9, 14-15	1.5	Volume
Pineda <i>et al.</i> 2002 Inat ^f	15	9.3	47	DSM-IV	15	9.3	47	1-3, 5, 7-9, 14-15	1.5	Volume
Semrud-Clikeman <i>et al.</i> 1994	15	13.0	100	DSM-III-R ^e	15	14.5	100	1-4	1.5	Area

ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; Dx, diagnostic; Hyp/In, combined inattentive and hyperactive sample; Inat, inattentive sample; IQ, intelligence quotient; ROI, region of interest.

^aMatching of ADHD and Control Samples = Demographic variables which were either explicitly stated as being matched or were assessed and showed no statistically significant differences between the ADHD and Control groups: 1 = age; 2 = sex; 3 = handedness; 4 = IQ or IQ estimate; 5 = SES; 6 = Tanner stage; 7 = height; 8 = weight; 9 = grade; 10 = race; 11 = poverty; 12 = birth weight; 13 = education level of mother and father; 14 = head circumference; 15 = encephalic index.

^bBoth = used both volume and area measurements.

^cThe 46 ADHD subjects included in the Berquin *et al.* 1998 study were previously included in Castellanos *et al.* 1996. However, since Berquin *et al.* 1998 assessed additional ROIs, we have included the additional regions measured by Berquin *et al.* 1998 in the meta-analysis.

^dCastellanos *et al.* 2002 mean age is the mean age at initial scan.

^eSubjects met criteria for DSM-III and DSM-III-R ADHD.

^fThe Pineda (2002) study is listed twice, as there are two different samples from this study.

Table 1 : Caractéristiques démographiques et méthodologiques des études incluses dans la revue de littérature de Valera et collaborateurs.

Réimprimé de Valera et al., 2007.

La majorité de ces études s'est centrée sur les ganglions de la base du fait de leur implication supposée dans le TDAH :

-Qiu et collaborateurs (2008) ont étudié les volumes et la morphologie du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus de 66 sujets sains (35 garçons) et 45 enfants avec TDAH (27 garçons) de 8 à 13 ans en délimitation manuelle. Ces auteurs mettent en évidence des volumes inférieurs des ganglions de la base et des compressions morphologiques (tête et corps du noyau caudé, putamen antérieur et ventral droit, globus pallidus antérieur gauche) chez les garçons avec TDAH comparativement aux garçons sains.

-Sobel et collaborateurs (2010) ont examiné les volumes et les caractéristiques morphologiques du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus chez 43 patients avec TDAH et 57 sujets sains de 7 à 18 ans. Ces auteurs reportent des volumes de matière grise

inférieurs chez les patients avec TDAH dans le putamen comparativement aux sujets sains, ainsi que des déformations de la morphologie de la surface dans chacun des trois noyaux, corrélées à l'intensité des symptômes du TDAH (Sobel et al., 2010).

-Carrey et collaborateurs (2012) ont mesuré les volumes du noyau caudé de 26 enfants avec TDAH jamais traités et 24 sujets sains de 6 à 11 ans. Les volumes étaient inférieurs chez les patients bilatéralement comparativement aux sujets sains. Une analyse de l'effet de l'âge révélait que cette différence de groupe était sous-tendue par une différence entre les individus les plus jeunes uniquement (moins de 7.3 ans) (Carrey et al., 2012).

-Dans une étude chez 42 enfants et adolescents avec TDAH âgés de 6 à 18 ans et 42 sujets sains, Carmona et collaborateurs (2009) ont examiné les volumes de matière grise du striatum ventral (nucleus accumbens) et reportent des réductions significatives des volumes droits et gauches chez les patients avec TDAH, les volumes droits étant associés négativement avec les scores d'hyperactivité/impulsivité reportés par la mère des patients (Carmona et al., 2009).

-Enfin, dans une étude longitudinale récente, Shaw et collaborateurs (2014) ont étudié le volume et la morphologie du putamen, noyau caudé et globus pallidus de 270 patients avec TDAH et 270 sujets sains de 4 à 19 ans avec 220 sujets rescannés à au moins une reprise. A l'entrée dans l'étude, les patients avec TDAH présentaient en moyenne des volumes inférieurs et des réductions des surfaces totales des ganglions de la base. Des différences de trajectoires développementales furent par la suite constatées dans le striatum ventral, avec expansion chez patients TDAH et contraction chez contrôles, tandis que les patients avec TDAH présentaient des réductions de surface fixes au cours du développement dans le striatum dorsal comparativement aux sujets sains (Shaw et al., 2014).

Hors des ganglions de la base, d'autres régions d'intérêt ont également été examinées :

-Frodl et collaborateurs (2010) ont examiné le volume de l'amygdale chez 20 patients avec TDAH et 20 sujets sains et reportent des volumes bilatéraux de l'amygdale réduits chez les patients avec TDAH (Frodl et al; 2010).

-Almeida et collaborateurs (2010) ont comparé l'épaisseur corticale de 21 enfants (6-10 ans), 20 adolescents (14-17 ans) et 20 adultes (25-35 ans) avec TDAH et de groupes appariés, dans le lobe frontal. Ces auteurs reportent un amincissement du gyrus frontal supérieur droit chez les patients avec TDAH aux trois fenêtres d'âge examinées.

-Dans une étude chez 46 patients TDAH et 59 sujets sains de 8 à 18 ans examinant le volume et la surface du thalamus, Ivanov et collaborateurs (2010) mettent en évidence des réductions du volume du pulvinar chez les patients avec TDAH (Ivanov et al., 2010).

-Bledsoe et collaborateurs (2011) ont mesuré les volumes du vermis du cervelet de 32 enfants et adolescents avec TDAH et 15 enfants et adolescents au développement normal âgés de 9 à 15 ans. Les patients présentaient une réduction du vermis inférieur postérieur comparativement aux sujets sains (Bledso et al., 2011).

-Posner et collaborateurs (2014) ont examiné le volume de l'hippocampe chez 32 patients avec TDAH jamais traités et 33 sujets sains de 6 à 13 ans et reportent des volumes de matière grise de l'hippocampe gauche réduits chez les patients avec TDAH (Posner et al., 2014).

-Fernandez-Jaen et collaborateurs (2014) ont examiné l'épaisseur corticale des aires de Brodmann du lobe temporal et du lobe frontal de 50 patients TDAH jamais traités et 50 contrôles de 5 à 17 ans. Ils reportent un excès de l'amincissement cortical dans le pôle temporal droit et dans le cortex orbitofrontal chez les patients comparativement aux contrôles (Fernandez-Jaen et al., 2014).

Enfin, certaines études ont ciblé des catégories d'âge plus précises :

-Dans l'unique étude de ce type menée à ce jour chez des enfants d'âge préscolaire, Mahone et collaborateurs (2011) ont examiné les volumes de matière grise ainsi que la surface et l'épaisseur corticale de 34 régions d'intérêt (délimitées à l'aide du programme Freesurfer) et du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus (délimités manuellement) de 26 enfants âgés de 4 à 5 ans (13 patients avec TDAH et 13 contrôles). Ils mettent en évidence une réduction bilatérale du volume du noyau caudé chez les patients relativement aux contrôles.

-Dans une étude de segmentation manuelle consacrée spécifiquement aux adolescents, Garrett et collaborateurs (2008) ont examiné les volumes de matière grise des trois gyri frontaux (supérieur, moyen, et inférieur) et du noyau caudé bilatéralement chez 24 adolescents avec TDAH et une histoire familiale documentée de TDAH et 22 contrôles âgés de 15 et 19 ans. Ces auteurs reportent des volumes du noyau caudé droit et du gyrus frontal inférieur droit supérieurs chez les patients comparativement aux contrôles (Garrett et al., 2008).

1.2 –Chez l'adulte

-Hesslinger et collaborateurs (2002) ont examiné le volume du cortex orbitofrontal de 9 adultes avec TDAH à 17 sujets sains. Ils reportent un volume de cette région inférieur chez les patients comparativement aux sujets sains (Hesslinger et al., 2002).

-Seidman et collaborateurs (2006) ont comparé les volumes de matière grise du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieure de 24 adultes avec TDAH et 18 contrôles. Les

patients présentaient des réductions des volumes de matière grise dans les deux régions examinées (Seidman et al., 2006).

-Biederman et collaborateurs (2008) ont comparé les volumes de matière grise de 31 patients avec un TDAH et un trouble bipolaire, 26 patients avec un TDAH, et 23 contrôles au moyen d'une procédure permettant de découper le néocortex en 48 unités, et d'obtenir ainsi le volume moyen de matière grise du thalamus, du cervelet, de l'amygdale, du gyrus frontal supérieur, moyen et inférieur, du cortex cingulaire antérieur, du globus pallidus, du noyau caudé, du putamen, et du nucleus accumbens (Biederman et al., 2008). Dans cet échantillon, le diagnostic de TDAH était associé à des volumes de matière grise moindres dans les régions frontales, supérieures préfrontales, le cortex cingulaire antérieur droit et le cervelet.

-Perlov et collaborateurs (2008) ont étudié les volumes de l'hippocampe et de l'amygdale chez 27 adultes avec TDAH et 27 contrôles, et ne reportent aucune différence significative pour ces structures mesurées manuellement.

-Frodl et collaborateurs (2010) ont examiné le volume de l'hippocampe et de l'amygdale de 20 patients avec TDAH, 20 patients avec un épisode dépressif majeur et 20 sujets sains adultes. Les patients avec TDAH avaient des volumes de l'amygdale inférieurs à ceux des deux autres groupes (Frodl et al., 2010).

-Makris et collaborateurs (2010) ont mesuré le volume du cortex cingulaire antérieur chez 22 sujets contrôles, 13 adultes avec TDAH traités par médicament et 13 adultes avec TDAH non traités. Les adultes avec TDAH traités présentaient des réductions de volume à droite, tandis que les adultes non traités présentaient des réductions de volume à gauche, comparativement aux sujets contrôles (Makris et al., 2010).

-Onninck et collaborateurs (2014) ont examiné les volumes du nucleus accumbens, du noyau caudé, du globus pallidus, du putamen de l'amygdale et de l'hippocampe chez 119 adultes avec TDAH et 107 sujets sains et n'ont pas trouvé d'effet du diagnostic (Onninck et al., 2014).

2- Approche du cerveau entier

2.1 –Mesure des volumes de matière grise (morphométrie voxel à voxel)

Par opposition aux études de régions d'intérêt, les études de morphométrie voxel-à-voxel permettent d'étudier les volumes de matière grise à travers l'intégralité du cerveau.

Dans une méta-analyse des publications de morphométrie voxel à voxel de 2001 à 2011, incluant 378 patients avec TDAH et 344 sujets sains, 9 études chez l'enfant et l'adolescent (Overmeyer et al., 2001 ; Carmona et al., 2005 ; Brieber et al., 2007 ; Wang et al., 2007 ; Yang et al., 2008 ; McAlonan et al., 2009 ; Kobel et al., 2010 ; Sasayama et al., 2010 ; Rubia et al., non publiée) et 5 études chez l'adulte (Ahrendts et al. ; 2011 ; Almeida Montes et al., 2010 ; Amico et al., 2011 ; Depue et al., 2010 ; Seidman et al., 2011), Nakao et collaborateurs (2011) reportent des volumes de matière grise inférieurs chez les patients comparativement aux sujets sains dans le noyau lentiforme (putamen et globus pallidus) droit et le noyau caudé, et supérieurs dans le cortex cingulaire postérieur gauche (Nakao et al., 2011). Ces résultats demeurent significatifs lorsque l'analyse est restreinte aux études menées auprès d'enfants et d'adolescent, mais non lorsqu'elle est restreinte aux études menées chez l'adulte.

Frodl & Skohauska (2012) ont également publié l'année suivante une méta-analyse d'études de morphométrie voxel-à-voxel, avec des critères d'inclusion plus restrictifs : seules les études recourant à une correction statistique pour comparaisons multiples appliquée au cerveau entier étaient retenues (taux de fausses découvertes, taux d'erreurs family-wise ou seuil cluster-enhanced), soient quatre études chez l'adulte et sept chez l'enfants avec en tout 320 patients avec TDAH et 288 sujets au développement typique. La méta-analyse intégrait également les résultats des études de régions d'intérêt ciblant le noyau caudé, soit sept études comprenant 218 individus avec TDAH et 228 sujets sains (uniquement des enfants). La méta-analyse des résultats de morphométrie voxel-à-voxel conduisit au report de volumes de matière grise moindres chez les enfants avec TDAH dans le putamen et le globus pallidus en comparaisons des enfants au développement normal, tandis que les adultes avec TDAH présentaient des réductions de volumes de matière grise dans le cortex cingulaire antérieur de manière bilatérale en comparaison des sujets sains. Enfin, la méta-analyse des études de régions d'intérêt ciblant le noyau caudé supportait l'idée d'une réduction des volumes du noyau caudé chez les enfants avec TDAH comparativement aux enfants au développement normal (Frod & Skokauskas, 2012).

Deux études de morphométrie voxel-à-voxel sont parues en marge de ces méta-analyses :

-Proal et collaborateurs (2011) ont comparé les volumes de matière grise de 59 hommes adultes diagnostiqués TDAH 33 ans plus tôt et de 80 hommes au développement normal. Les patients avec TDAH durant l'enfance présentaient des volumes de matière grise inférieurs dans le noyau caudé droit, le thalamus droit, et le cervelet bilatéralement (Proal et al., 2011).

-Stevens & Haney-Caron (2012) ont comparé 24 adolescents avec TDAH, 24 adolescents avec un trouble des conduites et 24 contrôles âgés de 12 à 18 ans. Des réductions de volumes de matière grise étaient présentes chez les adolescents avec trouble des conduites dans les régions frontales, temporales, pariétales et sous corticales. Aucune réduction significative de volume n'était présente chez les patients avec TDAH.

2.2 –Approches par la surface : mesure de l'épaisseur corticale

Dans une étude longitudinale magistrale, la recherche la plus citée des dix dernières années sur le TDAH, Shaw et collaborateurs (2007) ont estimé l'épaisseur corticale à plus de 40000 points du cerveau chez 223 enfants avec TDAH et 223 enfants au développement typique, scannés à plusieurs points dans le temps, avec un total de 824 scans. Avec ces données, ils ont reconstitué une courbe de trajectoire d'épaississement puis amincissement cortical et dérivé l'âge de pic par groupe. Dans les deux groupes, les régions à atteindre le plus tôt le pic était les régions postérieures (régions sensorielles primaires), suivies des régions associatives polymodales de haut niveau. Cependant les patients avec TDAH étaient caractérisés par un délai, l'âge médian d'atteinte du pic étant pour eux 10.5 ans, contre 7.5 ans d'âge médian chez les sujets sains. Le délai était le plus marqué dans les régions frontales importantes pour le contrôle des processus cognitifs comme la planification ou les processus attentionnels (Shaw et al., 2007).

Une série d'études cross-sectionnelles ultérieures ont également examiné l'épaisseur corticale dans des échantillons d'âges variables :

-Narr et collaborateurs (2009) ont comparé l'épaisseur corticale chez 22 enfants et adolescents avec TDAH et 22 contrôles âgés de 7 à 16 ans et reportent des réductions de l'épaisseur corticale chez les patients dans de larges sections frontales, temporales, pariétales et occipitales et dans certaines régions du cortex moteur (Narr et al., 2009).

-Dans une étude chez l'adulte mentionnée précédemment, Proal et collaborateurs (2011) ont comparé l'épaisseur corticale chez patients avec TDAH et adultes sains. Comparativement aux adultes sains, les patients avec TDAH présentaient un amincissement cortical dans des régions du réseau attentionnel dorsal et des régions limbiques : précuneus et gyrus précentral, lobe pariétal inférieur, pole temporal et insula à droite, pole frontal, gyrus précentral, pole temporal et cuneus à gauche. L'épaisseur corticale totale du cerveau était également plus faible (Proal et al., 2011).

-Hoekzama et collaborateur (2012) ont comparé 43 enfants avec TDAH et 41 enfants au développement normal, ainsi que 55 adultes avec TDAH et 31 adultes au développement

normal. Les enfants avec TDAH présentaient de multiples régions d'amincissement cortical, dans les cortex pariétaux bilatéraux inférieurs et supérieurs, dans des sections du cortex frontal allant du gyrus frontal supérieur au gyrus précentral, dans le cortex orbitofrontal et dans une section du cortex occipital médian. Les adultes avec TDAH ne différaient pas significativement des adultes au développement normal lorsqu'une correction pour comparaisons multiples était appliquée aux résultats (Hoekzema et al., 2012).

3- Résumé, Limites, Questions

Il est difficile de dégager une ligne directrice dans la lecture des résultats d'imagerie structurelle reportés précédemment :

-Des études sélectionnant des régions d'intérêt chez l'enfant et l'adolescent, on peut retenir une implication récurrente des ganglions de la base, avec des réductions de volumes ou des altérations morphologiques touchant alternativement ou communément le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus (Valera et al., 2007 ; Qiu et al., 2008 ; Carmona et al., 2009 ; Sobel et al., 2010 ; Shaw et al., 2014), et des altérations sans doute plus prononcées chez les sujets jeunes (Mahone et al., 2011 ; Carrey et al., 2014). Chez l'adulte, les ganglions de la base ne semblent plus impliqués (Biederman et al., 2008 ; Makris et al., 2010), tandis que trois études reportent des diminutions de volume du cortex cingulaire antérieur (Seidman et al., 2006 ; Biederman et al., 2008 ; Makris et al., 2010).

-Des études menées dans le cerveau entier, ressort en premier lieu le résultat marquant de l'étendue longitudinale de Shaw et collaborateurs (Shaw et al., 2007) décrivant un délai général de la maturation corticale chez les patients. Les ganglions de la base sont ensuite impliqués dans les méta-analyses (Nakao et al., 2011 ; Frodl & Skokauskas, 2012), et l'on retrouve les diminutions de volume de matière grise dans le cortex cingulaire antérieur chez l'adulte uniquement dans l'une des deux méta-analyses (Frodl & Skokauskas, 2012).

En parallèle de ces résultats relativement saillants, on retrouve d'une étude à l'autre l'implication de régions frontales (Valera et al., 2007 ; Narr et al., 2009 ; Almeida et al., 2010), temporales (Narr et al., 2009 ; Frodl et al., 2010 ; Fernandez-Jaen et al., 2014 ; Posner

et al., 2014), pariétales (Narr et al., 2009 ; Hoekzema et al., 2002) et occipitales (Narr et al., 2009) variées, ainsi que du cervelet (Valera et al., 2007).

En dépit de revues de littérature donnant le sentiment de résultats cohérents dans le TDAH, la caractéristique la plus frappante des études d'imagerie structurelle existantes est donc l'importante hétérogénéité des résultats reportés. A cet égard, les méta-analyses peuvent conférer une impression d'homogénéité trompeuse. Ainsi, Nakao et collaborateurs (2011) font état de résultats significatifs dans le noyau lentiforme droit, le noyau caudé et le cortex cingulaire postérieur gauche chez l'enfant et l'adolescent (Nakao et al., 2011). Cependant, lorsqu'on entre dans le détail des résultats des 8 études de morphométrie voxel-à-voxel menées chez l'enfant et l'adolescent incluses dans la méta-analyse, on constate une diversité de résultats prononcée. Ainsi :

Overmer et al., 2011 : réductions significatives des volumes de matière grise dans le gyrus frontal supérieur droit, le gyrus cingulaire postérieur droit, le globus pallidus et le putamen chez les patients avec TDAH.

Carmona et al., 2005 : réductions significatives dans le cortex moteur, cortex prémoteur et cortex somatosensoriel gauches, le cortex cingulaire gauche (antérieur, moyen et postérieur), le précuneus, le gyrus temporal moyen droit, le gyrus parahippocampal gauche, et le cervelet bilatéralement chez les patients avec TDAH.

Brieber et al., 2007 : réductions significatives dans le lobe temporal médian gauche, volumes significativement supérieurs dans le lobe pariétal inférieur gauche chez les patients avec TDAH.

Wang et al., 2007 : réductions significatives dans le cortex préfrontal droit, dans le cortex médian droit, dans le lobe pariétal gauche, dans le putamen droit, volumes significativement supérieurs dans le lobe occipital droit et le ventricule latéral postérieur gauche chez les patients avec TDAH.

Yang et al., 2008 : réductions significatives dans le noyau caudé et le cervelet chez les patients.

McAlonan et al., 2009 : réductions significatives dans les gyrus frontaux moyens et supérieurs, dans le globus pallidus s'étendant au putamen et au thalamus, dans le précuneus et le gyrus pariétal inférieur, dans le gyrus occipital supérieur et dans le vermis du cervelet chez les patients avec TDAH.

Kobel et al., 2010 : réductions significatives dans le lobe temporal supérieur chez les patients avec TDAH.

Sasayama et al., 2010 : réductions significatives dans le pôle temporal bilatéralement et les cortices occipitaux chez les patients avec TDAH.

Il est concevable de mettre une certaine part de cette variabilité des résultats reportés sur le compte de variations méthodologiques et /ou démographiques. Il est vrai que la comparaison des résultats des études individuelles est rendue difficile par la variabilité des fenêtres d'âges sélectionnées (du jeune enfant à l'adulte), par la variabilité de l'étendue de ces fenêtres (entre des études ciblées sur des âges précis, et des études intégrant des participants de 6 à 18 ans), par l'inclusion de proportions variées de garçons et de filles (avec dans la plupart des études des échantillons majoritairement masculins), par l'exclusion ou non de diverses comorbidités et de patients ayant reçu ou recevant un traitement médicamenteux, par la variété des méthodologies d'analyse utilisées (ainsi que les choix variables pour divers paramètres au sein de chaque méthodologie, tel le niveau de lissage en morphométrie voxel-à-voxel), par la variété des seuils statistiques (selon qu'une correction pour comparaison multiple était ou n'était pas appliquée) et des procédures de correction retenus, par la multiplicité enfin des indicateurs retenus (volumes, épaisseur corticale, étendue de la surface). Du fait d'échantillons parfois modestes, il est également probable que ces études individuelles se caractérisent par le report de faux positifs et / ou par des faux négatifs (Ioannidis, 2005).

Toutefois, il est probable que cette diversité des résultats d'imagerie structurelle soit liée tout autant ou peut-être même plus à l'hétérogénéité neurobiologique du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité. En effet, si les patients avec TDAH avaient tendance à différer de manière forte entre eux en terme d'altérations neurobiologiques (et neuropsychologiques), si bien qu'il soit rare que deux patients présentent un cerveau 'similaire', recruter un

échantillon de dix à trente patients pour une étude reviendrait à réaliser un tirage probabiliste aléatoire au résultat incertain, semblable à ces exercices de probabilité où l'on imagine des tirages successifs d'un nombre donné de boules dans une urne contenant des proportions données de boules rouges, vertes, bleues, jaunes, noires, blanches, etc. La situation se compliquerait d'autant plus si certains patients présentaient des réductions de volume dans une région donnée, et d'autres des augmentations de volume dans ladite région, ce qui ne peut être exclu *a priori*. Pour poursuivre la comparaison avec les exercices probabilistes, la question qui se pose dans le TDAH est alors celle du nombre de couleurs en présence dans l'urne : sommes-nous dans un cas d'hétérogénéité minimale, celui d'une urne avec des boules blanches et noires uniquement, c'est-à-dire dans le cas où seuls deux grands systèmes neurobiologiques présenteraient des altérations chez les patients et de manière toujours similaire ; ou sommes-nous à l'inverse dans un cas d'hétérogénéité maximale, où chaque patient présenterait des altérations neurobiologiques quasi-unique, et où l'urne se remplirait de boules aux nuances les plus variées : ambre jaune, albâtre, aubergine, blanc d'Espagne, bleu canard, gris d'acier, lila, noir d'ivoire, ... ? Ce second cas signerait l'échec du programme de recherches d'imagerie cérébrale car il serait impossible de jamais trouver quelque chose de commun au sein d'un échantillon de patients recrutés. Il est évident que les résultats des études individuelles ne le soutiennent pas, puisque les comparaisons sujets avec TDAH vs. sujets sains conduisent généralement au report de résultats significatifs. Toutefois le fait que les résultats varient autant d'une étude à l'autre montrent il nous semble que nous sommes en présence d'une hétérogénéité intra-catégorielle importante.

La question se pose alors en ces termes : comment trouver le moyen de réduire de manière suffisante cette hétérogénéité, pour arriver à approcher ce qui ressemblerait à des sous-groupes avec des corrélats neurobiologiques similaires d'une étude d'imagerie structurelle à l'autre ?

Une première approche possible serait de trouver le moyen de séparer des sous-types au sein du diagnostic de TDAH mixte. Karalunas et collaborateurs (2013) ont proposé récemment une voie intéressante vers un tel sous-typage, qui n'a cependant pas été utilisée en imagerie structurelle, et qui n'était malheureusement pas disponible au moment où les études de ce doctorat ont été réalisées (Karalunas et al., 2013). Nous reviendrons sur ce point dans la discussion générale.

Une seconde approche envisageable pour explorer cette hétérogénéité intra-catégorielle est de partir de facteurs permettant de réaliser des prédictions en termes de pronostic au sein de la catégorie diagnostique. La question des comorbidités est en effet essentielle dans le TDAH, puisqu'on sait que plus de deux tiers des patients développent un trouble comorbide (Taurines et al., 2010). Or il est probable que des groupes ayant des pronostics différents aient également des corrélats neurobiologiques différant en tendance. La possibilité de relier ces corrélats au trouble à risque est par ailleurs séduisante conceptuellement, puisqu'elle permet de proposer une interprétation concernant l'implication fonctionnelle de la structure déviante dans un devenir morbide spécifique.

Dans le cadre de ce doctorat, nous avons pris le parti d'explorer cette piste, en étudiant l'influence de deux de ces facteurs pronostiques sur les corrélats structurels du TDAH mixte :

-Le premier est le genre : comme évoqué précédemment, ce dernier joue en effet un rôle de modérateur considérable dans la présentation du trouble et dans l'apparition des comorbidités. Les filles avec TDAH présentent des niveaux plus élevés de dépression et d'anxiété, ainsi que des niveaux plus faibles d'agressions physiques et de comportements d'externalisation, ce qui se traduit dans le temps par un risque majoré de développer des troubles anxieux ou des troubles de l'humeur chez les filles, et un risque accru de développer des troubles externalisés chez les garçons (Levy et al., 2005 ; Rucklidge, 2010 ; Skogli et al., 2013). Malgré ces différences, l'effet du genre a été peu étudié dans le TDAH, vraisemblablement du fait des difficultés rencontrées pour recruter des filles avec TDAH (les garçons étant les plus représentés en population clinique). Parmi les études publiées examinant les volumes de matière grise au niveau du cerveau entier (morphométrie voxel-à-voxel) chez l'enfant et l'adolescent, on constate une prédominance d'échantillons masculins, et d'inclusion de patients recevant un traitement médicamenteux, ce qui peut représenter un facteur confondant (Table 2). Il est par ailleurs crucial que l'examen de l'influence du genre se fasse en amont du développement de comorbidités avérées chez les patients, sans cela on ne saurait s'il faut attribuer les corrélats neurobiologiques à l'influence du facteur genre ou au trouble comorbide en présence.

Study	ADHD Patients								
	N	Age (Years)		Male		Full-Scale IQ		Currently on Medication	
		Mean	SD	N	%	Mean	SD	N	%
Pediatric samples									
Brieber et al.	15	13.1	1.4	15	100	104.1	15.8	10	67
Carmona et al.	25	10.8	3.0	21	84	N/A		25	100
Kobel et al.	14	10.4	1.3	14	100	N/A		14	100
McAlonan et al.	28	9.9	2.0	28	100	109.9	21.3	28	100
Overmeyer et al.	18	10.4	1.7	15	83	99.0	14.9	17	94
Rubia et al. (unpublished)	15	12.8	1.5	15	100	N/A		0	0
Sasayama et al.	18	10.6	3.3	13	72	90.0	12.3	13	72
Wang et al.	12	13.4	0.9	12	100	103.0	18.0	0	0
Yang et al.	57	11.1	N/A	35	61	97.9	N/A	49	86
total	202	11.1	2.0	168	84	100.4	16.9	156	77

Table 2 : Caractéristiques démographiques des échantillons d'enfants et adolescents avec TDAH inclus dans la revue de littérature de Nakao et collaborateurs.

Réimprimé de Nakao et al., 2011.

De ces études, seule celle de Yang et collaborateurs (2008) présentait un effectif de filles suffisant pour examiner de possibilités interactions entre le genre et le diagnostic de TDAH. Ces auteurs ne reportaient pas d'effet significatif, mais de multiples facteurs confondants étaient présents : la fenêtre d'âge retenue était très large (7-17 ans), les participants présentaient des comorbidités variées, et la plupart des patients recevaient un traitement médicamenteux.

Dans la première étude expérimentale de ce doctorat (Etude 2), nous avons donc étudié l'influence du genre sur les altérations des volumes de matière grise liées au diagnostic de TDAH, dans un échantillon de garçons et filles avec TDAH non-comorbide n'ayant jamais reçu de traitement médicamenteux et de garçons et filles au développement normal âgés de 8 à 13 ans.

-Le second facteur prédicteur retenu pour nos études expérimentales est le polymorphisme Val158Met du gène codant pour l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT), unique polymorphisme génétique ayant été associé à ce jour à un pronostic différentiel dans le TDAH.

L'enzyme catéchol-O-méthyltransférase intervient dans la dégradation des

neurotransmetteurs catécholaminergiques, modulant ainsi la concentration synaptique et extrasynaptique de la dopamine et de la noradrénaline dans le système nerveux central (Bertocci et al., 1991; Mannisto & Kaakkola, 1999; Lachman, 2008). Une substitution de nucléotides au niveau du codon 158 du gène codant pour cette enzyme, le gène COMT, crée un polymorphisme fonctionnel (rs4680), conduisant à une diminution par quatre de l'activité de l'enzyme (à la température du corps humain) chez les porteurs de deux allèles Méthionine (Met) en comparaison des porteurs de deux allèles Valine (Val), tandis que les individus hétérozygotes présentent des niveaux d'activité enzymatiques intermédiaires (Lachman et al. 1996; Chen et al. 2004; Tunbridge et al. 2006). L'enzyme COMT est exprimée dans l'intégralité du cerveau, et influence le métabolisme dopaminergique dans le cortex préfrontal, le striatum, l'hippocampe et le cervelet chez le rat (Masuda et al. 2003; Laatikainen et al. 2013). Dans le cortex préfrontal, les transporteurs de la dopamine sont peu présents, et l'enzyme COMT joue un rôle direct dans la régulation des niveaux de dopamine disponibles dans la fente synaptique (Karoum et al. 1994; Gogos et al. 1998). Dans les régions sous-corticales en revanche, les transporteurs de la dopamine sont présents en abondance, et l'activité de la dopamine est modulée par recapture plus que par dégradation directe. Dans ces régions, l'enzyme COMT joue donc un rôle plus secondaire, en influençant l'équilibre entre niveaux toniques et niveaux phasiques de dopamine (Bilder et al., 2004 ; Laatikainen et al., 2013).

Le gène COMT a reçu une grande attention chez le sujet sain du fait de son influence supposée sur le fonctionnement cognitif (Craddock et al., 2006). Le polymorphisme Val158Met a ainsi été associé au quotient intellectuel, avec des scores plus élevés chez les sujets porteurs de l'allèle Met (Barnett et al., 2008). Il semble impliqué de manière centrale dans la manipulation d'informations en mémoire de travail (Goldman et al., 2009).

Du fait de son influence sur le fonctionnement dopaminergique, le gène COMT a été étudié à l'origine comme un facteur de risque potentiel pour le TDAH, mais la méta-analyse la plus récente des études de génétique conteste cette hypothèse (Gizer et al., 2009). Ce même polymorphisme fonctionnel a en revanche été identifié comme un modulateur du risque pour le développement d'un trouble des conduites, un fait intrigant qui a été répliqué à ce jour dans six échantillons indépendants, avec un risque accru chez les porteurs de l'allèle Val (Thapar et al. 2005; Caspi et al. 2008; Langley et al. 2010; Salatino-Oliveira et al. 2012). Chez les patients avec TDAH, ce même allèle est également associé à un plus grand nombre de symptômes d'opposition (Qian et al. 2009; Salatino-Oliveira et al. 2012), à de plus hauts niveaux de comportements agressifs (Caspi et al. 2008; Monuteaux et al. 2009), ainsi qu'à un

risque plus élevé d'être condamné pour des enfreintes à la loi (Caspi et al. 2008). De manière intéressante, la relation entre ce facteur de risque et la survenue de comportements antisociaux n'est pas médiée par le score de quotient intellectuel (Thapar et al., 2005 ; Caspi et al., 2008 ; Salatino-Oliveira, 2012) ou par la performance à une batterie de tests neuropsychologiques (Thapar et al., 2005). Si ce facteur génétique semble donc bien identifié, on ignore encore tout à ce jour des sous-basements neurobiologiques de cet effet, qu'ils soient structurels ou fonctionnels.

Dans la seconde étude expérimentale de ce doctorat (Etude 3), nous avons donc étudié l'influence du polymorphisme Val158Met du gène COMT sur les altérations des volumes de matière grise liés au diagnostic de TDAH, dans un échantillon de patients avec TDAH non-comorbide, et de sujets au développement normal âgés de 7 à 13 ans.

4. Caractérisation de l'effet du méthylphénidate sur les structures cérébrales

1- Mécanisme d'action du méthylphénidate

Le méthylphénidate est une phényléthylamine substituée dérivée des pipérides dont l'effet principal connu à ce jour est de moduler la disponibilité des catécholamines dans le cerveau (Heal et al., 2009). Le méthylphénidate agit sur le signal dopaminergique par des voies multiples, qui incluent un blocage des transporteurs de la dopamine en charge de la recapture, une amplification de la durée de la réponse dopaminergique, une désinhibition des autorécepteurs dopaminergiques D2 et une activation des récepteurs dopaminergiques D1 du neurone post-synaptique (Wilens et al., 2011). Il agit également sur le signal noradrénergique, en stimulant les récepteurs noradrénergiques α_2 , et les récepteurs dopaminergiques D1 (Willens et al., 2011). Longtemps considérée comme secondaire, cette action sur la noradrénaline pourrait en réalité jouer un rôle déterminant dans l'effet thérapeutique de cette molécule chez les patients avec TDAH (Wood et al., 2013).

Contrairement à l'idée d'un effet paradoxal chez les sujets avec TDAH, il est aujourd'hui bien admis que le méthylphénidate à faible dose a des effets cognitifs et comportementaux similaires chez les patients avec TDAH, les sujets sains et les animaux (Arnsten & Dudley, 2005 ; Kuczenski & Segal, 2002 ; Wood et al., 2013), améliorant la cognition sans activation comportementale. La prise isolée d'une dose modérée de méthylphénidate améliore ainsi la mémoire de travail, la vitesse de traitement, et dans une moindre mesure l'apprentissage verbal, la mémorisation, la vigilance, le raisonnement et la capacité à résoudre des problèmes (Linssen et al., 2014). De ce fait, le méthylphénidate est aujourd'hui parfois utilisé abusivement par des sujets au développement normal pour améliorer les performances cognitives (Greely et al., 2008 ; Bidwell et al., 2011).

Dans un article déterminant pour notre compréhension des effets de cette molécule, Berridge et collaborateurs (2006) ont utilisé la microdialyse *in vivo* chez le rat pour étudier l'effet d'une dose de méthylphénidate améliorant la performance cognitive (2.0 mg/kg par voie orale, voir Arnsten & Dudley, 2005) sur l'efflux de dopamine et de noradrénaline dans le cortex préfrontal et dans une région sous-corticale (le nucleus accumbens). Cette dose améliorerait bien le fonctionnement de l'attention et de la mémoire de travail, sans activation comportementale. Elle était associée à une hausse significative des efflux de noradrénaline de

et de dopamine dans le cortex préfrontal (plus de 100%), mais une hausse plus modérée dans le nucleus accumbens (plus de 50%) (Berridge et al., 2006). Dans une étude récente, Claussen & Dafny ont montré que des doses modérées de méthylphénidate (0.6 mg/kg par voie orale) conduisent globalement à une diminution des taux de décharge des neurones du cortex préfrontal, tandis que des doses supérieures (2.5 mg/kg et 10 mg/kg) suscitent une hausse de ces taux de décharge (Claussen & Dafny, 2014). A hautes doses, les psychostimulants accroissent la disponibilité de la noradrénaline et de la dopamine dans le cerveau entier, avec une activation comportementale et des effets négatifs sur le fonctionnement cognitif (Berridge & Devilbiss, 2011).

Les études de tomographie par émission de positons chez l'homme confirment l'effet du méthylphénidate sur le système catécholaminergique (Wilens et al., 2011), notamment dans les régions sous-corticales ; ainsi, une prise orale de 0.25 mg/kg permet l'occupation approximative de 50% des transporteurs de la dopamine du striatum (Volkow et al., 1998) et conduit à une hausse significative de la disponibilité de la dopamine dans cette région sous-corticale (Volkow et al., 2001 ; Volkow et al., 2002). Les doses cliniques de méthylphénidate oral se lient également aux transporteurs de la noradrénaline : ainsi, une dose permettant une occupation d'environ 70% des transporteurs de la dopamine conduit à une occupation de 80% des transporteurs de la noradrénaline dans le thalamus (Hannestad et al., 2010).

La raison pour laquelle ces modifications catécholaminergiques améliorent le fonctionnement cognitif demeure débattue (Berridge & Devilbiss, 2011). Dans une étude chez le rat se déplaçant librement, Devilbiss et collaborateurs (2008) ont étudié les effets d'une dose de méthylphénidate améliorant le fonctionnement cognitif (0.5 mg/kg en injection intraveineuse) sur la décharge électrique spontanée et évoquée de neurones du cortex préfrontal (Devilbiss et al., 2008). La réponse évoquée était obtenue par une stimulation électrique de l'hippocampe ventrale. Cette dose améliorant le fonctionnement cognitif était associée à une hausse de la réponse évoquée des neurones aux signaux afférents, avec des effets minimaux sur le taux de décharges spontanées. L'augmentation de la réponse évoquée concernait tout autant les réponses excitatrices que les réponses inhibitrices. Pour comprendre comment ces effets unitaires contribuent à des modifications du comportement de l'individu, il est nécessaire de passer de la réponse d'un unique neurone enregistré à celle de populations entières de neurones. Dans cette étude, une analyse en composante principale menée sur une telle population de neurones du cortex préfrontal enregistrés simultanément mettait en évidence une augmentation de la représentation dominante de l'input afférent (Devilbiss et al., 2008). Le méthylphénidate semble donc agir au niveau cérébral en permettant une

amélioration du ratio signal-bruit, contribuant à un fonctionnement cognitif plus efficient. Dans une étude de l'utilisation du glucose du cerveau chez l'adulte sain durant une tâche cognitive, la prise de méthylphénidate permettait de réduire de moitié la quantité de glucose consommée en lien avec l'activité cognitive (Volkow et al., 2008). Cet effet était lié à une plus faible magnitude des activations dans des régions du réseau de mode par défaut, avec une focalisation plus prononcée des activations cérébrales (Volkow et al., 2008).

Cette action de la molécule semble permettre de rapprocher le fonctionnement cérébral des sujets avec TDAH de celui des sujets sains. Ainsi, Spencer et collaborateurs (2012) ont réalisé une revue de littérature des études d'imagerie fonctionnelle consacrée à l'effet du méthylphénidate chez les patients avec TDAH. Ils recensent vingt études ayant mobilisé des tâches expérimentales variées (tâches de contrôle attentionnel, de mémoire de travail, d'inhibition, de contrôle cognitif, de régulation émotionnelle) (Spencer et al., 2012). L'intégralité de ces études reportaient des altérations fonctionnelles chez les patients avec TDAH non traités comparativement aux sujets sains, et toutes sauf une mettaient en évidence une diminution de ces altérations chez les patients traités par méthylphénidate. Des neuf études impliquant des altérations du fonctionnement du striatum chez les patients avec TDAH, toutes mettaient en évidence une normalisation des activations chez les patients traités (Spencer et al., 2012).

2- Effet du méthylphénidate sur les structures cérébrales

2.1—Approche par région d'intérêt

La généralisation du traitement par psychostimulant à des enfants présentant de hauts niveaux d'inattention, d'hyperactivité et/ou d'impulsivité est un fait qui n'a pas manqué de susciter des critiques. En 2008, il a été estimé qu'approximativement quatre millions d'enfants étaient traités par psychostimulant chaque jour aux Etats Unis (Zuvekas & Vitiello, 2012). Cette pratique a suscité une inquiétude légitime à l'intérieur comme à l'extérieur du champ scientifique, du fait des propriétés addictogènes connues des amphétamines et du méthylphénidate. En 2006, un report estimait que plus de 7 millions d'individus auraient abusé de ces substances, et que plus de 750000 adolescents présenteraient des signes d'addiction (Kroutil et al., 2006).

Les données issues de la littérature scientifique et notamment des études animales

suggèrent cependant un effet différent pour des doses élevés et des doses de niveau clinique (Berridge et al., 2006). Il a été suggéré en particulier que les doses cliniques n'auraient qu'un impact limité sur le nucleus accumbens, une région centrale pour le développement des addictions (Berridge & Devilbiss, 2011). Toutefois, ces données ne sont que suggestives, et il est important de mieux connaître les effets du méthylphénidate sur le cerveau, et en particulier sur ses structures macroscopiques.

Lors des deux dernières décennies, plusieurs études d'imagerie structurale de régions d'intérêt ont comparé patients avec TDAH n'ayant jamais reçu de traitement médicamenteux, patients avec TDAH exposés au méthylphénidate et patients au développement normal :

- Dans une étude chez 103 enfants et adolescent avec TDAH ayant été exposé au méthylphénidate, 49 patients avec TDAH jamais traités et 139 contrôles âgés de 5 à 18 ans, Castellanos et collaborateurs ont examiné les volumes des quatre lobes du cerveau, du noyau caudé et du cervelet à l'aide de procédures de segmentation automatisées, et ne reportent pas d'effet significatif du traitement (Castellanos et al., 2002).

- Semrud-Clikeman et collaborateurs (2006) ont comparé les volumes de matière grise du cortex cingulaire antérieur et du noyau caudé de 21 sujets sains, 16 patients avec TDAH traités et 14 patients non traités âgés de 9 à 15 ans. Les groupes de patients traités et non traités présentaient tout deux des volumes du noyau caudé diminués comparativement aux sujets sains. En revanche, les patients avec TDAH non traités présentaient des diminutions du cortex cingulaire antérieur droit comparativement aux deux autres groupes. Les auteurs en concluent à une normalisation des volumes de cette région associée à l'exposition au méthylphénidate (Semrud-Clikeman et al., 2006).

- Bledsoe et collaborateurs(2009) ont étudié les volumes des compartiments du cervelet chez 14 patients non traités, 18 patients exposés au méthylphénidate et 15 contrôles âgés de 7 à 15 ans. Les patients non traités présentaient une réduction significative du vermis inférieur postérieur (lobules VIII-X) comparativement aux deux autres groupes (Bledsoe et al., 2009).

- Ivanov et collaborateurs (2010) ont examiné le volume et la surface du thalamus de 46 enfants et adolescent avec TDAH (31 traités) et 59 contrôles âgés de 8 à 18 ans. Leurs analyses post-hoc mettent en évidence des réductions du volume du pulvinar chez les patients non traités comparativement aux contrôles, tandis que les patients traités présentent des volumes et des surfaces du pulvinar supérieurs aux patients non traités (Ivanov et al., 2010).

- Sobel et collaborateurs (2010) ont comparé le volume et la surface du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus de 47 patients avec TDAH (31 traités) et 57 sujets au

développement normal âgés de 7 à 18 ans. Les patients avec TDAH présentaient des déformations vers l'intérieur de la surface de chacun des trois noyaux, corrélées à la sévérité des symptômes du TDAH comparativement aux sujets sains. Relativement aux patients non traités, les patients traités présentaient des déformations vers l'extérieur dans ces régions différant significativement entre patients et contrôles, et ces déformations atténuaient l'effet statistique de la comparaison patients avec TDAH vs. sujets sains (Sobel et al., 2010).

-Hoekzema et collaborateurs (2014) ont examiné les volumes du nucleus accumbens de 23 adultes avec TDAH n'ayant jamais reçu de traitement médicamenteux, 31 adultes avec une histoire d'exposition au traitement (durée moyenne en mois 31.43, écart-type 43.07) et 32 sujets sains. Ils ont également réexaminé les volumes du nucleus accumbens de 10 des 23 adultes n'ayant jamais été traité après les avoir exposé au méthylphénidate (durée moyenne en mois 18.65, écart-type 10.46), ainsi que ceux de 20 enfants avec TDAH avant et après un traitement par méthylphénidate (durée moyenne en mois 7.49, écart-type 3.02). Les patients adultes avec une histoire d'exposition au traitement présentaient des volumes du nucleus accumbens inférieurs à ceux n'ayant jamais été exposés au traitement. L'exposition au méthylphénidate de patients enfants ou adultes jamais traités produisait des réductions de volume du nucleus accumbens, avec une courbe d'évolution suggérant que cette réduction était suivie d'un retour à la normale chez les patients ayant été exposé le plus longtemps au traitement.

-Enfin, dans une étude longitudinale récente mentionnée précédemment, Shaw et collaborateurs (2014) ont étudié le volume et la morphologie du putamen, du noyau caudé et du globus pallidus de 270 patients avec TDAH et 270 sujets sains de 4 à 19 ans avec 220 sujets re-scannés à au moins une reprise. L'exposition au traitement n'était pas associée à des modifications des trajectoires développementales (Shaw et al., 2014).

Pris dans leur ensemble, ces résultats se rejoignent pour suggérer que l'exposition au méthylphénidate n'a pas d'effet délétère sur le développement des structures cérébrales, et qu'il pourrait même contribuer dans certains cas à une normalisation de déviations volumétriques liées au trouble (Schweren et al., 2012). Toutefois, il faut souligner les limitations de ces études de régions d'intérêt : en premier lieu, du fait de la diversité de choix possible, seules les ganglions de la base ont été examinés dans plus d'une étude, en particulier le noyau caudé (Castellanos et al., 2002, Semrud-Clikeman et al., 2006, Sobel et al., 2014 ; Shaw et al., 2014). Pour les autres résultats, aucune étude de réplication n'a été conduite. Par ailleurs, de nombreuses régions cérébrales n'ont pas été explorées : en particulier, les régions

frontales n'ont été examinées que par une mesure du lobe frontal entier (Castellanos et al., 2002), alors qu'il s'agit vraisemblablement d'un site d'action préférentiel du méthylphénidate (Berridge et al., 2006).

2.2—Approche du cerveau entier

Aucune étude de morphométrie voxel-à-voxel n'a comparé à ce jour les volumes de patients ayant été exposés au méthylphénidate, patients n'ayant jamais été exposés et sujets sains. En revanche, deux revues de littérature présentées plus haut ont proposé des analyses de méta-régression à partir des études individuelles existantes, avec pour variable le pourcentage de patients traités inclus dans chaque étude. Sur cette base, Nakao et collaborateurs (2011) reportent que les études intégrant de plus grands pourcentages de patients traités sont associées à des réductions du noyau caudé droit moindres que les études avec peu de patients recevant un traitement médicamenteux (Figure 3 ; Nakao et al., 2011) ; tandis que Frodl & Skokauskas (2012) mettent en évidence une réduction des altérations volumétriques du cortex cingulaire antérieur droit, de l'amygdale et du noyau caudé dans les études intégrant un plus grand nombre de patients traités (Frodl & Skokauskas, 2012).

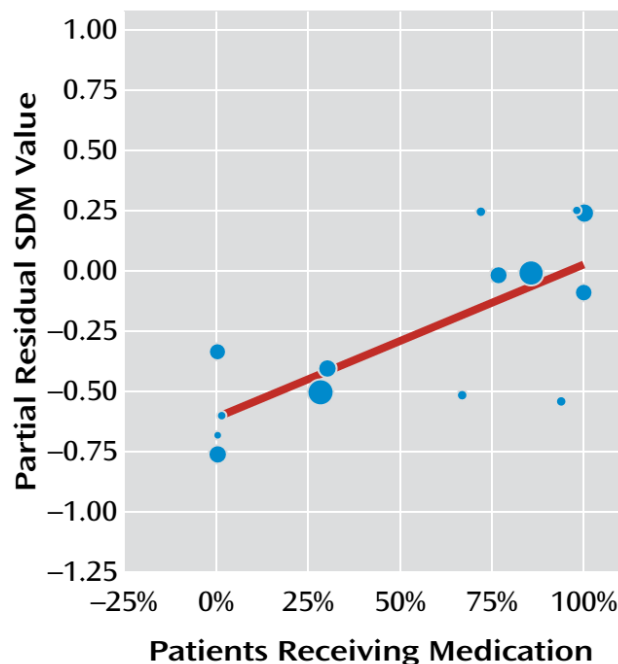


Figure 3 : Association positive entre le pourcentage de patients recevant un traitement et les volumes de matière grise du noyau caudé droit

Résultats de l'analyse de méta-régression. Chaque étude est représentée par un point, dont le format reflète la taille d'échantillon. Large : plus de 40 patients, Moyenne : plus de 20 patients, Petite : moins de 20 patients. La ligne de régression est présentée comme une droite. SDM fait référence à la méthode de méta-régression dite de 'Signed Differential Mapping'. Réimprimé de Nakao et al., 2011.

Bien que ces analyses de méta-régression soit informatives, il faut souligner qu'elles comportent une limitation intrinsèque forte, dans la mesure où elles ne prennent qu'un facteur de variation inter-études en considération : le pourcentage de patients traités. Or de nombreux facteurs confondants peuvent obscurcir le lien entre ce facteur et les reports de résultats significatifs de chaque étude : la durée de traitement variait d'une étude à l'autre, les dosages journaliers, les comorbidités admises ou exclues, les ratios garçon/fille, les options méthodologiques et/ou statistiques. Tous ces facteurs confèrent un risque important de faux négatif, et dans une moindre mesure de faux positif.

Enfin, dans une étude longitudinale examinant l'évolution de l'épaisseur corticale dans le cerveau entier de 24 enfants avec TDAH traités et de 19 enfants non traités scannés à deux reprises, en comparaison d'une base de données de 294 enfants au développement normal, Shaw et collaborateurs reportent un taux d'amincissement cortical en excès dans le cortex moteur droit, le cortex frontal inférieur et moyen gauches ainsi que dans une région occipito-pariétale droite chez les patients non traités uniquement (Shaw et al., 2009). A l'entrée dans l'étude, les patients traités présentaient une épaisseur corticale moindre dans le pôle temporal comparativement aux patients traités (Shaw et al., 2006).

2.3–Résumé, Limites, Questions

Comme pour les résultats des études d'imagerie structurelle consacrées aux corrélats structurels du trouble, on peut constater certaines incohérences dans ces données. S'il faut souligner que l'ensemble des résultats converge pour suggérer que le méthylphénidate ne produit pas de déviation structurelle dans le cerveau, il est en revanche étonnant que les méta-analyses d'études de morphométrie voxel-à-voxel reportent des normalisations structurelles dans le noyau caudé (Nakao et al., 2011 ; Frolid & Skokauskas, 2012), mais que l'étude de région d'intérêt consacrée aux ganglions de la base avec l'échantillon le plus large à ce jour ne mette pas en évidence d'effet du traitement dans cette région (Shaw et al., 2014). Par

ailleurs, deux des résultats des études de régions d'intérêt extérieurs à cette région ne se retrouvent pas dans les résultats de méta-régression portant sur les études de morphométrie voxel-à-voxel (vermis inférieur postérieur du cervelet et pulvinar ; Bledsoe et al., 2009 ; Ivanov et al., 2010). En ce qui concerne le cortex cingulaire antérieur en revanche, on retrouve des normalisations de volume dans cette région à la fois dans une étude de région d'intérêt et dans une des deux méta-analyses portant sur les études de morphométrie voxel-à-voxel (Semrud-Clikeman et al., 2006 ; Frodl & Skokauskas, 2012).

La divergence entre certains résultats pourrait s'expliquer par le fait qu'une étude de région d'intérêt permet seulement l'estimation du volume moyen d'une région entière (aussi large soit-elle), tandis qu'une étude de morphométrie voxel-à-voxel permet d'explorer des différences focales, au sein même des structures, à l'échelle du cluster (Voormolen et al., 2009). Cependant l'étude de Shaw et collaborateurs (2014) explorait également la surface et l'épaisseur corticale de l'ensemble de la structure (Shaw et al., 2014), elle semblait donc apte à détecter des différences restreintes à certaines portions des ganglions de la base.

Il faut souligner enfin qu'en dépit d'un effet préférentiel du méthylphénidate dans le cortex préfrontal, les volumes de matière grise de cette région n'ont pas été étudiés directement dans les études existantes, ou seulement par une mesure du volume du lobe entier (Castellanos et al., 2002). Bien que les analyses de méta-régression des résultats de morphométrie voxel-à-voxel incluent cette région, nous avons mentionné plus haut les limites inhérentes à ce type d'approche indirecte.

Dans la troisième étude expérimentale de ce doctorat (Etude 4), nous avons utilisé la morphométrie voxel-à-voxel pour comparer les volumes de matière grise de patients avec TDAH non-comorbide traités par méthylphénidate, non-traités et sujets sains âgés de 7 à 13 ans. Afin de permettre une meilleure comparaison avec les résultats des études de régions d'intérêt, nous avons également utilisé une procédure automatisée pour obtenir le volume moyen des noyaux caudés, nucleus accumbens et amygdale gauches et droites.

5. Résumé des objectifs des publications

Les publications rédigées dans le cadre de ce doctorat adressaient donc ce qui nous apparaissait comme des ‘vides’ de la littérature d’imagerie structurale existante, à partir d’une réflexion engagée autour de l’hétérogénéité intra-catégorielle du TDAH, et du constat des limitations d’une littérature d’imagerie structurale caractérisée par la présence de multiples facteurs confondants (approche par région d’intérêt, présence de comorbidités, fenêtres d’âge étendues, non prise en considération de l’influence du genre).

Sur cette base :

-Nous avons proposé dans notre première étude publiée une discussion théorique consacrée à l’influence de la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH, à partir d’une revue de la littérature, à un moment où cette thématique commençait à s’imposer dans la recherche consacrée à ce trouble, mais où dominait encore une interprétation proposée par Russell Barkley qui nous semblait obsolète (Etude 1).

-Nous avons mené ensuite une étude expérimentale afin d’examiner de possibles interactions entre le genre et le diagnostic dans le déterminisme des anomalies structurales caractérisant le TDAH, à l’aide de la morphométrie voxel-à-voxel, dans un échantillon de garçons et filles avec TDAH non-comorbide n’ayant jamais reçu de traitement médicamenteux et de garçons et filles au développement normal âgés de 8 à 13 (Etude 2).

-Dans la seconde étude expérimentale de ce doctorat (Etude 3), nous avons étudié l’influence du polymorphisme génétique Val158Met du gène COMT (seul polymorphisme associé à ce jour à un pronostic spécifique intra-catégoriel) sur les altérations des volumes de matière grise liés au diagnostic de TDAH, dans un échantillon de patients avec TDAH non-comorbide, et de sujets au développement normal âgés de 7 à 13 ans.

-Enfin, dans la troisième étude expérimentale de ce doctorat (Etude 4), nous avons utilisé pour la première fois la morphométrie voxel-à-voxel pour comparer les volumes de matière grise de patients avec TDAH non-comorbides traités par méthylphénidate, de patients avec TDAH non-comorbides n’ayant jamais été exposés à ce traitement, et de sujets sains âgés de 7 à 13 ans. Afin de permettre une meilleure comparaison avec les résultats des études de régions d’intérêt, nous avons également utilisé une procédure automatisée pour obtenir le volume moyen des noyaux caudés, nucleus accumbens et amygdale gauches et droites.

Publications

Etude 1 :

La dysrégulation émotionnelle est-elle une des
composantes du trouble déficit de l'attention /
hyperactivité ?

Villemonteix Thomas, Purper-Ouakil Diane, Romo Lucia

Mots clés : Trouble déficit d'attention /hyperactivité ; Labilité émotionnelle ; Dysrégulation émotionnelle ; Hétérogénéité.

Résumé : Le trouble déficit d'attention / hyperactivité (TDA/H) est le trouble neuro-développemental le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent. Son diagnostic repose sur trois ensembles de symptômes : inattention, impulsivité et hyperactivité ; mais des études mobilisant des méthodologies variées mettent également en évidence des symptômes de labilité émotionnelle chez les patients présentant un TDA/H. Ces symptômes ne sont pas seulement une conséquence secondaire de déficits des fonctions exécutives : la dysrégulation émotionnelle semble être une composante indépendante du trouble, contribuant de manière significative à sa symptomatologie. Les modèles étiopathogéniques actuels reflètent l'hétérogénéité clinique du TDA/H, en identifiant de multiples voies cérébrales pouvant sous-tendre un même ensemble de symptômes. Aux côtés des atteintes des voies fronto-corticales impliquées dans les déficits des fonctions exécutives, des études de neuro-imagerie récentes reportent des altérations fonctionnelles des voies fronto-limbiques impliquées dans la régulation émotionnelle chez des patients présentant un TDA/H. Cet ensemble de données récentes nous éloignent d'une conception purement cognitive du trouble, et sont donc d'une grande importance pour la pratique clinique.

Le trouble déficit d'attention / hyperactivité (TDA/H) est le trouble neuro-développemental le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent (Polanczyk et al., 2007). Son diagnostic repose sur trois ensembles de symptômes, correspondant à une structure bidimensionnelle : inattention d'une part, impulsivité et hyperactivité motrice d'autre part (American Psychiatric Association, 2013 ; DSM-V). Le TDA/H est fréquemment associé au trouble oppositionnel avec provocation (TOP), et dans une moindre mesure, au trouble des conduites (TC). Le TOP se caractérise par un ensemble de comportements négativistes, hostiles ou provocateurs envers les figures d'autorité. Parmi les huit symptômes entrant en ligne de compte dans son diagnostic, trois ont trait directement à la régulation des émotions négatives (« se met souvent en colère », « est susceptible ou facilement agacé par les autres » et « est souvent fâché ou plein de ressentiment »). Le trouble des conduites est défini lui comme un ensemble de conduites répétitives et persistantes qui bafouent les droits fondamentaux d'autrui ou les normes et règles sociales correspondant à l'âge du sujet. D'après les études menées sur les échantillons les plus larges en population générale, entre 13% et 47% des enfants ou adolescents ayant un TDA/H rempliraient également les critères diagnostiques pour un TOP ou un TC (Angold et al., 1999).

Cette comorbidité importante peut être expliquée par un modèle de continuité hétérotypique, stipulant qu'une même vulnérabilité génétique peut conduire à des manifestations phénotypiques différentes, chez différents individus et à différents stades du développement, en fonction de l'environnement associé (Beauchaine et al., 2009). Les études de génétique comportementale ont en effet mis en évidence un facteur commun latent rendant compte de la covariation entre TDA/H et troubles du comportement perturbateur (TOP et TC) (Beauchaine et al., 2010). Ce facteur commun, fortement héritable, s'exprimerait précocement au cours de l'existence, sous la forme de symptômes d'impulsivité, d'hyperactivité et d'inattention, conduisant à un diagnostic de TDA/H. Ce diagnostic initial pourrait évoluer vers un TDA/H+TOP sous l'influence des variables environnementales déterminantes pour l'apparition du TOP, telles que des pratiques parentales inefficaces ou coercitives, avec des conflits répétés de plus en plus intenses, impliquant des manifestations importantes de colère et d'agressivité. D'autres facteurs tels que la présence d'un voisinage criminel ou la survenue de maltraitance pourraient finalement précipiter l'évolution vers un TDA/H+TC (Beauchaine et al., 2010).

Dans ce modèle de continuité hétérotypique, le TDA/H en lui-même était jusqu'à peu généralement conceptualisé comme un trouble touchant principalement les aspects 'froids' du

fonctionnement cognitif, c'est-à-dire comme une perturbation des mécanismes d'inhibition cognitive et motrice, ou de la mémoire de travail, n'impliquant pas d'aspects émotionnels du fonctionnement neuropsychologique (Rubia et al., 2001). Dans les cas de comorbidité entre TDA/H et TOP, la dysrégulation émotionnelle caractéristique du TOP était donc supposée apparaître secondairement, suite à des conflits familiaux récurrents avec escalade dans la conflictualité par exemple, et ne faisait donc pas partie intégrante du TDA/H initial (Beauchaine et al., 2010).

Cette dissociation entre TDA/H et dysrégulation émotionnelle semble aujourd'hui devoir être remise en cause. De multiples études suggèrent en effet que les patients avec TDA/H rencontrent des difficultés dans la régulation de leurs émotions, et ce même en l'absence de TOP, conduisant à l'idée que la dysrégulation émotionnelle serait une des composantes même du trouble (Martel et al., 2009 ; Barkley, 2010). Dans cette revue, nous nous proposons d'examiner les éléments de preuve en faveur d'une telle assertion, de discuter du rôle causal que la dysrégulation émotionnelle pourrait jouer dans le TDA/H, et d'envisager enfin différents modèles théoriques pouvant rendre compte de son implication dans le trouble.

Labilité émotionnelle et TDA/H

La labilité émotionnelle est un terme qui renvoie à un ensemble de symptômes comprenant de l'irritabilité, un tempérament 'chaud', une faible tolérance à la frustration, de soudaines crises de colère et des manifestations brusques de tristesse (Sobanski et al., 2010).

De multiples recherches reposant sur des questionnaires témoignent d'une prévalence de symptômes de labilité émotionnelle plus importante chez les patients avec TDA/H que chez les sujets sains. Dans une étude s'appuyant sur les descriptions des parents, les enfants diagnostiqués TDA/H présentaient des scores plus élevés que les enfants sans trouble psychiatrique à l'échelle de contrôle émotionnel de l'Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives (Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF), une échelle comportant des items tels que 'a des réactions démesurées face à des petits problèmes', 'pleure facilement', 'est facilement agacé' ou encore 'entre dans des colères violentes' (Gioia et al., 2000). Dans une autre étude s'appuyant également sur des questionnaires parentaux, Braaten & Rosén (2000) ont comparé des garçons avec et sans TDA/H, à l'aide de deux échelles mesurant l'une la fréquence des comportements émotionnels au cours des deux dernières semaines, l'autre l'intensité des réponses émotionnelles de l'enfant

en général. Les garçons avec TDA/H manifestaient significativement plus souvent de la tristesse, de la colère et de la culpabilité que les garçons sans TDA/H (Braaten & Rosén, 2000). Dans une étude longitudinale, Harty & collaborateurs (2009) ont réévalué à l'adolescence des enfants qui avaient été diagnostiqués TDA/H, TDA/H+TOP ou TDA/H+TC, avec une batterie mesurant la fréquence des comportements d'agression verbale et physique, ainsi que les manifestations de colère et d'agressivité. De manière intéressante, les différences entre ces groupes pour les niveaux d'agression verbale et de colère constatés à l'adolescence s'expliquaient quasi-intégralement par le niveau de persistance des symptômes de TDA/H (Harty et al., 2009).

Les études observationnelles ont mobilisé des paradigmes variés pour étudier les réactions émotionnelles des enfants présentant un TDA/H. Walcott & Landau (2004) ont demandé à 49 garçons de 6 à 11 ans de résoudre des puzzles à deux éléments manquants, dans une course de rapidité avec un concurrent devant réaliser la même tâche (Walcott & Landau, 2004). Le puzzle était toutefois insoluble, ce qui mettait ces garçons dans une situation d'échec face à leur concurrent. La moitié des participants avaient reçu pour instruction de ne pas laisser voir de frustration, même s'ils en ressentaient. Le comportement des participants durant la tâche était filmé et la réponse émotionnelle évaluée à partir des expressions faciales, du comportement général et des productions orales de l'enfant. Dans cette situation, les garçons avec un TDA/H manifestèrent en moyenne plus d'émotions négatives que les autres garçons. Ils eurent également plus de difficultés à répondre à la consigne en masquant leur frustration. Lors d'une étude similaire impliquant l'apprentissage de résolution de puzzles (insolubles et solubles), les enfants diagnostiqués TDA/H décrivaient des niveaux de frustration plus élevés au cours des auto-évaluations que les enfants sans trouble (Milich & Okazaki, 1991). On pourrait toutefois discuter de la pertinence de tâches de performance cognitive pour juger de la labilité émotionnelle en général dans une population de patients présentant un TDA/H, puisque une tâche cognitive peut représenter une difficulté particulière pour eux. Dans une autre étude, des enfants de 8 à 11 ans avec ou sans TDA/H devaient dans un premier temps ordonner par ordre de préférence une liste de prix, puis ils étaient confrontés à deux tâches permettant d'obtenir une récompense : après l'une des tâches, ils recevaient un des prix pour lesquels ils avaient manifesté une préférence ; après l'autre tâche, ils recevaient un prix peu désiré. Leur comportement lors de la réception des prix fût filmé et codé afin de mesurer les manifestations positives (ex: sourire) et négatives (ex: froncement de sourcils). Les enfants avec TDA/H manifestèrent plus de comportements positifs en tout, et plus de comportements négatifs lors de la situation de déception (Maedgen & Carlson, 2000).

Enfin, dans une large étude menée auprès de patients recrutés dans un cadre clinique, Sobanski & collaborateurs (2010) ont mesuré la prévalence et la sévérité des symptômes de labilité émotionnelle chez 1186 enfants avec TDA/H et 1827 frères et sœurs de 6 à 18 ans non affectés. Parmi les enfants et adolescents diagnostiqués TDA/H, 25% présentaient des symptômes de labilité émotionnelle élevés associés à une plus grande sévérité du TDA/H et à des élévations significatives de la sévérité des symptômes d'opposition, d'anxiété, de problèmes relationnels et d'abus de substance. Pour 50% des enfants et adolescents, les niveaux de symptômes de labilité émotionnelle étaient modérés ou intermédiaires (Sobanski et al., 2010). Enfin, 25% seulement des enfants avec TDA/H présentaient des symptômes de labilité émotionnelle qui ne différaient pas significativement de ceux du groupe contrôle. De tels symptômes ont également été documentés chez les patients avec TDA/H adultes (Corbisiero et al., 2013).

Considérés dans leur ensemble, les résultats de ces études témoignent donc de la présence de symptômes de labilité émotionnelle chez une proportion importante de patients avec TDA/H. Ces derniers ont tendance à manifester plus souvent et/ou de manière plus intense de la colère, de l'irritation, de la frustration, de la tristesse, mais aussi des émotions positives.

L'impulsivité émotionnelle comme conséquence inévitable du dysfonctionnement exécutif propre au TDA/H

Contrairement à la labilité émotionnelle qui décrit des comportements, la régulation émotionnelle désigne une série de processus neuropsychologiques. La régulation émotionnelle peut en effet être définie comme l'ensemble des processus par lesquels un individu évalue, inhibe, maintient ou encore modifie l'intensité, la fréquence, ou la durée de ses réactions émotionnelles, afin de présenter un comportement socialement adapté ou d'atteindre des objectifs qu'il s'est fixés (Thompson, 1991). D'après Gottman & Katz (1989), une séquence de régulation émotionnelle comporte schématiquement les étapes suivantes : (1) inhibition du comportement inapproprié spontané suscité par une forte émotion positive ou négative ; (2) apaisement de l'excitation physiologique liée à l'affect ; (3) redéploiement de l'attention et (4) organisation de l'action au service d'un but (Gottman & Katz, 1989). La dysrégulation émotionnelle renvoie à une perturbation de l'ensemble ou de certaines de ces étapes, et représente donc le versant neuropsychologique de la labilité émotionnelle.

Les études menées chez le sujet sain montrent que le contrôle exécutif de l'attention, de l'action et des émotions se développent de concert lors des premières années de l'existence. Carlson & Wang (2007) ont ainsi exposé des enfants de 4 à 6 ans à une batterie de tâches d'inhibition de l'attention ou de la réponse motrice, ainsi qu'à des tâches de régulation émotionnelle. Dans cette étude, les différences individuelles dans le contrôle d'inhibition et l'habileté de l'enfant à réguler ses émotions étaient positivement corrélées, même après avoir contrôlé les effets de l'âge et des capacités verbales (Carlson & Wang, 2007). Zelazo & Cunningham (2009) ont proposé un modèle interactif des relations entre fonctionnement exécutif et régulation émotionnelle. Dans leur modèle, la régulation émotionnelle est soit primaire soit secondaire, mais elle n'est jamais dissociée du fonctionnement exécutif (Zelazo & Cunningham, 2009). Lorsque le 'problème' à résoudre (l'objectif représenté en mémoire de travail) est de réguler une émotion (ex. 'ne pas laisser voir ma déception'), fonctionnement exécutif et régulation émotionnelle sont isomorphes. En revanche, lorsque la régulation de l'émotion est secondaire et entre au service de la résolution d'un autre problème (ex. 'apaiser ma frustration pour rester concentré afin de réussir une tâche qui me permettra de gagner un prix'), le fonctionnement exécutif implique de la régulation émotionnelle, mais pas seulement : d'autres processus de haut niveau entrent également en jeu. Dans ce modèle, la régulation émotionnelle apparaît donc comme un des aspects du fonctionnement exécutif, et elle fait logiquement appel à ses fonctions : inhibition, déploiement attentionnel, mémoire de travail,...

A partir de là, si l'une de ces fonctions est déficitaire chez un individu, la régulation émotionnelle devrait automatiquement l'être aussi. C'est sur ce raisonnement que Barkley s'appuie pour expliquer les difficultés de régulation émotionnelle présentes dans le TDA/H (Barkley, 2010). Le trouble est sous-tendu d'après lui par des déficits des fonctions exécutives : de l'inhibition comportementale principalement, mais aussi chez certains patients de la mémoire de travail. Ces déficits ont à ses yeux pour conséquence inévitable une dysrégulation émotionnelle : dès lors que les patients souffrant de TDA/H ont du mal à inhiber les réponses motrices et comportementales spontanées suscitées par une stimulation de l'environnement, ils auront au moins autant de mal à inhiber ces réponses si cette stimulation produit également chez eux une réponse émotionnelle. Autrement dit, étant par définition impulsifs, ils le seront d'autant plus dans un contexte émotionnel. L'impulsivité émotionnelle (qui correspond à une défaillance dans la première étape de la régulation émotionnelle, telle que schématisée par Gottman & Katz) fait donc nécessairement partie du TDA/H, et l'ensemble des patients devraient être touchés par ces difficultés. Plus précisément

encore, pour Barkley, plus l'hyperactivité et l'impulsivité sont sévères chez un patient, plus la dysrégulation émotionnelle devrait l'être également. A partir de son modèle, il réinterprète la comorbidité entre TDA/H et TOP : les déficits émotionnels décrits dans le TOP n'apparaissent pas secondairement, sous l'influence d'un milieu familial dysfonctionnel : ils faisaient déjà partie intégrante du TDA/H, comme le montrent pour lui les études mentionnées précédemment (Barkley, 2010).

La dysrégulation émotionnelle joue-t-elle un rôle causal dans le TDA/H ?

Si l'explication proposée par Barkley semble a priori convaincante, les résultats des études les plus récentes semblent indiquer qu'elle est invalide, ou pour le moins partielle. Pour commencer, tous les patients présentant un TDA/H ne semblent pas avoir des symptômes de labilité émotionnelle, ce qui était l'un des présupposés de la théorie de Barkley (Barkley, 2010). Ensuite, si les déficits de régulation émotionnelle étaient exclusivement secondaires et proportionnels aux déficits du fonctionnement exécutif, ils ne devraient pas apporter d'information complémentaire pour différencier patients avec TDA/H et sujets sains une fois ces déficits cognitifs pris en considération. Afin de tester cette hypothèse, Sjöwall & collaborateurs (2013) ont comparé 102 enfants avec TDA/H de 7 à 13 ans à 102 contrôles à l'aide d'une série de tâches ciblant plusieurs caractéristiques du fonctionnement neuropsychologique : le fonctionnement exécutif (mémoire de travail, inhibition et flexibilité), l'aversion pour le délai et la variabilité des temps de réactions. Des évaluations parentales de la régulation émotionnelle ont également été obtenues. Dans cette étude, le fonctionnement exécutif, la variabilité des temps de réaction et la régulation émotionnelle étaient trois variables qui contribuaient indépendamment à la différenciation entre enfants avec TDA/H et contrôles (Sjöwall et al., 2013). Banaschewski & collaborateurs (2012) ont enregistré les performances d'un échantillon de 424 enfants avec TDA/H et 564 contrôles âgés de 6 à 18 ans à travers une large batterie de tests neuropsychologiques, examinant la vitesse de traitement, la variabilité des temps de réaction, les fonctions exécutives, l'impulsivité dans les choix et l'influence de facteurs énergétiques et motivationnels (mesurés pour les premiers en comparant les performances des enfants en condition rapide et lente lors des tests, et pour les seconds en comparant les performances des enfants en condition de test avec récompense ou sans). Des mesures de la labilité émotionnelle et des symptômes du TDA/H ont également été obtenues. L'association entre le TDA/H et la labilité émotionnelle restait la même, que l'on

contrôle ou non l'effet de l'ensemble des variables neuropsychologiques mesurées à l'aide de la batterie (Banaschewski et al., 2010°. Enfin, Healey & collaborateurs (2011) ont examiné les effets conjoints de l'émotionnalité négative et des perturbations du fonctionnement cognitif sur la sévérité des symptômes de TDA/H dans un échantillon de 216 enfants de 3 à 4 ans. A travers une analyse de régression, ils mettent en évidence une contribution indépendante de l'émotionnalité négative à l'explication de la variance de la symptomatologie TDA/H (Healey et al., 2011). Ces études se rejoignent pour réfuter l'hypothèse selon laquelle les déficits des fonctions exécutives expliqueraient l'association entre labilité émotionnelle et TDA/H. La dysrégulation émotionnelle semble contribuer de manière indépendante à la symptomatologie TDA/H, au même titre que d'autres altérations du fonctionnement neuropsychologique.

Vers la prise en considération de multiples voies causales

Contrairement à la thèse de Barkley, qui partait d'une caractérisation unitaire du TDA/H pour expliquer les difficultés émotionnelles rencontrées dans le trouble, les données actuelles contribuent à souligner l'hétérogénéité clinique et étiopathogénique du TDA/H, en envisageant un rôle causal potentiel (chez certains patients) de la dysrégulation émotionnelle. Le TDA/H serait ainsi caractérisé non comme un simple trouble des fonctions exécutives, mais bien comme un syndrome complexe pouvant impliquer des déficits variés. D'une étude à l'autre, des altérations de réseaux cérébraux différents ont en effet été impliquées dans l'étiologie du TDA/H (Cortese et al., 2010). Les modèles contemporains reconnaissent dès lors que de multiples chemins neuro-développementaux peuvent conduire à ce diagnostic, et cherchent à identifier des sous-groupes de patients présentant des profils d'altérations neuropsychologiques différents (Sonuga-Barke et al., 2010). Un TDA/H pourrait ainsi être sous-tendu alternativement et concurremment par : des déficits des fonctions exécutives (inhibition comportementale, mémoire de travail), une rapidité et efficacité de traitement de l'information réduites (avec des temps de réaction longs et variables), une préférence pour les récompenses à court terme avec prise de décision impulsive, une aversion pour les délais et enfin des capacités de régulation de l'excitation physiologique altérées durant les périodes de sous ou de sur-activation (Banaschewski et al., 2010). Il faut donc ajouter à cette liste les difficultés dans la régulation des émotions, puisque ces dernières semblent contribuer de manière indépendante aux symptômes du trouble au moins chez l'enfant.

Il faut souligner que la labilité émotionnelle peut elle-même procéder de mécanismes cérébraux variés : d'un point de vue neuropsychologique, deux mécanismes (non exclusifs et sans doute liés) au moins peuvent en effet sous-tendre des manifestations de labilité émotionnelle : soit les réponses émotionnelles sont initialement plus intenses et plus fréquentes chez les patients avec TDA/H (produisant par voie de conséquence des manifestations comportementales plus importantes, à capacité de régulation égale par rapport aux autres enfants), soit les symptômes de labilité émotionnelle témoignent des difficultés que rencontrent ces patients dans la régulation de ces réponses (à intensité émotionnelle et fréquence égale comparativement aux enfants sans TDA/H). Cette distinction renvoie à l'opposition entre mécanismes de type bottom-up, suscités par une réactivité émotionnelle accrue, et mécanismes top-down relevant de capacités de régulation émotionnelle altérées (Meyer-Lindenberg et al., 2006 ; Purper-Ouakil & Franc, 2011). Ces mécanismes sont indistincts lorsqu'ils sont examinés à travers le comportement d'un individu, mais ils relèvent pourtant de processus différents au niveau neuronal (Wessa & Linke, 2009). L'amygdale joue un rôle stratégique dans la réactivité émotionnelle en modulant la sensibilité perceptive à l'information environnante et en générant une réponse émotionnelle automatique et ainsi une expérience émotionnelle. Une perturbation de son fonctionnement pourrait contribuer à des symptômes de labilité émotionnelle (mécanisme bottom-up). L'activité de cette structure est toutefois régulée en permanence par un réseau préfrontal associé, incluant le cortex préfrontal latéral, le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal. Une perturbation du fonctionnement de ces réseaux pourrait à son tour susciter des symptômes de labilité émotionnelle (mécanisme top-down).

Plusieurs études récentes de neuro-imagerie suggèrent que ces réseaux sont altérés au moins chez certains patients diagnostiqués TDA/H. Dans une étude d'imagerie fonctionnelle, Posner & collaborateurs (2011) ont comparé l'activité neuronale d'adolescents avec ou sans TDA/H lors de la présentation subliminale de visages effrayés. Les patients avec TDA/H avaient en moyenne des activations plus importantes dans l'amygdale que les sujets sains, ainsi qu'une plus grande connectivité effective entre l'amygdale et le cortex préfrontal latéral (Posner et al., 2011). Dans une étude antérieure, une suractivation de l'amygdale relativement aux sujets sains avait été trouvée chez les patients avec TDA/H lorsqu'on leur demandait d'évaluer le caractère effrayant de visages neutres (Brotman et al., 2010). Dans une étude d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos, Posner & collaborateurs (2013) ont également comparé la connectivité fonctionnelle chez des enfants avec TDA/H et des enfants sans trouble au sein de deux réseaux neuronaux : un réseau impliqué dans l'attention exécutive,

comprenant notamment le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur dorsal, le gyrus supramarginal et le noyau caudé dorsal ; et un réseau impliqué dans la régulation émotionnelle, comprenant le cortex orbito-frontal, l'amygdale, l'hippocampe et le striatum ventral. Ils mettent en évidence une connectivité fonctionnelle moindre dans chacun de ces réseaux chez les enfants avec TDA/H, avec des corrélats comportementaux différents : la connectivité fonctionnelle mesurée dans le réseau impliqué dans les processus attentionnels corrèle avec des mesures comportementales de l'attention exécutive, alors que la connectivité mesurée dans le second réseau corrèle avec des mesures de la labilité émotionnelle (Posner et al., 2013). D'un point de vue structurel, deux études ont également trouvé des altérations morphologiques de l'amygdale chez des enfants avec TDA/H comparativement à un groupe d'enfant sans trouble (Plessen et al., 2006 ; Sasayama et al., 2010). Ce sont cependant les deux seules études parmi de nombreuses à mettre en évidence un tel résultat (Nakao et al., 2011), ce qui montre bien là encore qu'il faut garder en tête la grande hétérogénéité des corrélats neuropsychologiques et donc cérébraux du TDA/H (Sonuga-Barke et al., 2010).

Conclusion

De multiples études se rejoignent pour suggérer que la prévalence des symptômes de labilité émotionnelle est plus importante chez les patients avec TDA/H que chez les sujets sains. Ces symptômes sont sous-tendus par des déficits de la régulation émotionnelle qui ne sont pas seulement secondaires à des altérations du fonctionnement exécutif. Ces déficits de la régulation émotionnelle contribuent de manière indépendante à la symptomatologie TDA/H, et participent de son hétérogénéité : tous les patients ne présentent pas des symptômes de labilité émotionnelle, et chez ceux qui en présentent, des atteintes variées des voies fronto-subcortico-limbiques pourraient être impliquées (Musser et al., 2013). L'origine de ces altérations pourrait être génétique, ou environnementale avec l'implication de facteurs tels que la qualité du lien d'attachement (Franc et al., 2009). Si la prise en considération de la dysrégulation émotionnelle rend justice à la complexité du TDA/H, elle nous éloigne irrémédiablement de la possibilité de trouver un modèle explicatif unitaire rendant compte du trouble. Pour autant, elle est d'une grande importance pour la pratique clinique, puisqu'elle invite le clinicien à prendre la mesure de la sévérité des symptômes de labilité émotionnelle chez ses patients, et éventuellement à cibler ces symptômes en priorité. La nouvelle entité

diagnostique du « trouble disruptif de dysrégulation de l'humeur » (American Psychiatric Association, 2013) pourrait représenter à terme un point d'ancrage commode pour réaliser cette évaluation, mais sa capacité à recouvrir les symptômes de labilité émotionnelle présents dans le TDAH reste à établir. L'influence du méthylphénidate sur les symptômes de dysrégulation émotionnelle a été documentée chez l'adulte (Rösler et al., 2010), mais non chez l'enfant ; des approches thérapeutiques non médicamenteuses pourraient s'avérer plus efficaces face à cette symptomatologie. A terme, la reconnaissance de la place de cette problématique pourrait également contribuer à l'établissement de programmes thérapeutiques différenciés, fonction des déficits neuropsychologiques identifiés chez les enfants et adolescents ayant un TDA/H.

Study 2:

Grey matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit hyperactivity disorder

Thomas Villemonteix; Stéphane De Brito ; Hichem Slama; Martin Kavec; Danielle Balériaux;
Thierry Metens; Simon Baijot; Alison Mary; Philippe Peigneux; Isabelle Massat

Key words: Attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD); Voxel-based morphometry; Anterior cingulate cortex; Gender; Midline cortical structures

Abstract: Female participants have been underrepresented in previous structural magnetic resonance imaging reports on attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD). In this study, we used optimized voxel-based morphometry to examine grey matter volumes in a sample of 33 never-medicated children with combined-type ADHD and 27 typically developing (TD) children. We found interaction effects in the rostral anterior cingulate cortex (rACC), the gyrus rectus and the posterior cingulate cortex, whereby boys with ADHD exhibited reduced volumes compared with TD boys, while girls with ADHD showed increased volumes when compared with TD girls. We discuss the potential implications of these gender-related alterations in cortical midline structures, based both on the default-mode network and on the key role played by the rACC in emotional regulation.

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurodevelopmental disorder in children and adolescent, with a worldwide prevalence rate between 5.3 and 7.1 % (Polanczyk et al., 2005). Research on gender differences in ADHD suggest a male-to-female ratio of 3:1 in population-based studies (Gaub & Carlson, 1997; Barkley, 2006), and between 5:1 to 9:1 in clinical samples (Gaub & Carlson, 1997; Sandberg, 2002). Girls have been underrepresented in past studies on ADHD (Mahone & Wodka, 2008), probably due to the predominance of male subjects in clinical settings (Ramtekkar et al., 2010). Females with ADHD have fewer hyperactive/impulsive symptoms, more inattentive symptoms, present more commonly with the predominantly inattentive subtype and tend to be underdiagnosed when compared to boys with ADHD (Gaub & Carlson, 1997; Gershon, 2002; Hinshaw et al., 2006). Higher rates of depression and anxiety, as well as lower rates of physical aggression and externalizing behaviors have also been found in girls when compared to boys with ADHD (Levy et al., 2005; Rucklidge, 2010; Skogli et al., 2013).

Multiple structural magnetic resonance imaging (sMRI) studies have examined the structural brain correlates of childhood ADHD, but most of these studies included primarily or exclusively male participants. Early region-of interest sMRI studies conducted in primarily male samples have revealed multiple regional grey matter (GM) volume abnormalities in children with ADHD, with the most consistent findings located in the prefrontal cortex, the right caudate and the cerebellum (Valera et al., 2007). More recent sMRI studies have relied on voxel-based morphometry (VBM), a whole brain, fully automated technique for characterizing regional brain volume on a voxel-wise basis (Good et al., 2001). In a meta-analysis encompassing seven pediatric VBM studies, as well as previous ROI studies examining the caudate nuclei volumes, children with ADHD presented with reduced right globus pallidus, caudate and putamen volumes when compared with TD children (Frodal & Skokauskas, 2012).

The generalizability of these sMRI findings to girls with ADHD remains to establish. Only one VBM study to date included a sufficient number of boys and girls to examine gender effects in ADHD (Yang et al., 2008). Authors reported no interaction between diagnosis and gender, but several potential confounding factors were present: the study sample was characterized by a large age range (7-17 years), participants presented with various comorbidities, and most patients were receiving medication treatment. In two previous ROI studies, girls with ADHD were found to have significantly smaller GM volumes in the posterior inferior lobules of the cerebellar vermis, but exhibited no deficits

in the frontal lobe and in the basal ganglia when compared with typically developing (TD) girls (Castellanos et al., 2001; Qiu et al., 2011). In the present study, we used VBM to compare GM volumes between non-comorbid and never-medicated boys and girls with ADHD combined-type and TD boys and girls who did not differ in terms of age and intellectual quotient (IQ). We hypothesized that children with ADHD would exhibit decreased GM volumes in the basal ganglia when compared with TD children.

2. Material and methods

2.1. Participants

Participants were 33 children with combined-type ADHD (18 boys) and 27 typically developing children (13 boys) aged 7.9–12.9 years (mean 10.1 years, standard deviation 1.3). Children with ADHD were recruited from the outpatient clinic in Erasme Hospital, Université libre de Bruxelles, Belgium. TD participants were recruited from local schools in Brussels or via personal request to professionals working at Erasme Hospital. The two groups were comparable on age and IQ estimate, as measured by the age-appropriate Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI; Wechsler, 1999) (Table1). Diagnosis for ADHD was based on clinical features including typical history and behavioural report. The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL; Endicott & Spitzer, 1978) was completed at screening for each participant to establish the diagnosis according to DSM-IV-R criteria in children with ADHD and to ensure that TD children presented no psychiatric condition. Symptoms' severity in children with ADHD was measured using the ADHD rating scale parent form (DuPaul et al., 1998). All participants were right-handed and medication-naïve (had never taken psychotropic drugs). Exclusion criteria for children with ADHD and TD children were presence of a psychiatric condition other than ADHD (as assessed by the K-SADS-PL), history of prematurity, current or past medical or neurological disorder, contraindication to MRI, learning disorder and IQ estimate under 85.

Screening for learning disorder was based on an interview with parents, history reports and school reports. In suspicious cases, personal calls were made to teachers and an

evaluation was conducted by a speech therapist. All subjects lived with their family and were attending normal primary schools. The investigation was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). Each child and her/his parents gave their written consent to participate in this study approved by the Ethics Committee of the Erasme University Hospital (reference: P2007/332 / B40620072950).

2.2. Image acquisition

Participants were scanned using a 3 Tesla Philips Achieva MRI scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with an 8 channel SENSE head coil. A high-resolution, 3D T1 –weighted structural scan was acquired using a sagittal TFE sequence with the following parameters: 160 slices; TR=1960 ms; TE=4.60 ms; TI=1040 ms; flip angle=8°; field of view=250mmx250mm; matrix size=320x320; reconstruction interpolated voxel size=0.87x0.87x1.0mm.

2.3. Behavioural Data Analyses

For continuous demographic and extracted brain volume data, groups were compared using independent-sample t-tests and univariate analysis of variance (ANOVA) using pairwise comparisons with Fisher's LSD procedure. Demographic data that were categorical were analysed using ChiSquare tests. All analyses were carried out using the Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

2.4. Voxel-based morphometry analysis

Data were processed using the Statistical Parametric Mapping Software version 8 (SPM8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) and the VBM8 Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>)

implemented in MATLAB 7.8 (The MathWorks, Natick, MA, USA). Because the participants included in this study consisted of children, customised tissue probability maps were created in the Montreal Neurological Institute (MNI) space for use with the VBM8 Toolbox. These customised tissue probability maps were produced using the matched template approach of the Template-O-Matic Toolbox for SPM8 with each participant's age and sex as defining variables (Wilke et al., 2008). First, all T1 -weighted images were checked for scanner- and individual-based artefacts (e.g. extreme motion). Next, the anterior commissure was manually indicated on all structural images as the [0, 0, 0 mm] origin in the MNI spatial coordinate system. Individual images were then corrected for bias-field inhomogeneities, segmented and spatially normalised (affine-only transformation) with reference to customised tissue probability maps. Segmentation accuracy was visually checked for each participant. Based on individual registered grey matter (GM) and white matter (WM) segmentations, an average DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) template of all participants was created in the MNI space (Ashburner & Friston, 2000). The affine-registered GM segments were then warped to this average template using the high-dimensional DARTEL approach and modulated. Crucially, the voxel's signal intensity values in the grey matter segments were only multiplied by the non-linear component of the registration to account for individual differences in brain size (Kurth et al., 2010). Finally, the GM segments were smoothed using a 8x8x8 mm³ full-width-at-half maximal Gaussian kernel (Ashburner & Friston, 2000). For statistics, we examined gender by diagnosis interactions on a voxel-by-voxel basis through a two-way analysis of variance, with diagnosis and sex as between subject factors and age and IQ as covariates of no interest. Results were examined at the whole brain level, and considered significant at the statistical threshold of $p < .001$ uncorrected, using an extent threshold of 104 contiguous voxels (expected number of voxels according to random field theory, i.e. the expected Euler characteristic of the image was used to calculate a threshold for the required control of false positives).

3. Results

3.1. Demographic characteristics

Gender-based subgroups of children with ADHD and TD children did not differ significantly for age or IQ (Table3). Analyses revealed no significant differences between children with ADHD and TD children for age (TD: mean 9.82, SD 1.2; ADHD: mean 10.3, SD 1.4; $p=.13$) or IQ (TD: mean 111, Standard deviation (SD) 10.3; ADHD: mean 105.7, SD 10.7; $p=.07$).

Measure	TD Boys (n=13)		TD Girls (n=14)		ADHD Boys (n=18)		ADHD Girls (n=15)		P-value
	Mean	Sd	Mean	Sd	Mean	sd	Mean	sd	
Age in years	9.9	1.2	9.7	1.2	10.4	1.6	10.2	1.2	.45
IQ ^a	109.1	10.9	112.7	9.5	107.4	9.3	103.8	12.1	.15
ADHD scores ^b					39.0	1.3	36.9	1.4	.28

Abbreviations: ADHD, Attention-deficit/Hyperactivity Disorder; IQ, Intelligence quotient; sd, Standard deviation; TD, Typically developing ; Data were analyzed using one-way ANOVAs ; a: one data missing for each group except ADHD girls ; b: ADHD symptoms' severity as assessed through parents' ratings with the ADHD Rating Scale-IV home version.

Table 3: Characteristics of the male and female participants.

3.2. Voxel-based morphometry

3.2.1. Main effect- gender: We found increased GM volumes in boys in the superior temporal gyrus, in the the superior occipital gyrus and in the occipital-temporal gyrus when compared to girls. Girls exhibited increased GM volumes in the middle temporal gyrus when compared to boys (Table4).

3.2.2. Main effect- diagnosis: When compared to TD participants, children with ADHD presented with decreased GM volumes in the insula (Table4).

3.2.3. Interaction effects: We observed gender-by-diagnosis interactions in the anterior cingulate cortex (ACC) (ventral subdivision, rostral part), in the ventromedial

prefrontal cortex (gyrus rectus) and in the posterior cingulate cortex (PCC) (Table4; Figure4). Underlying these interactions, girls with ADHD showed increased GM volumes when compared to TD girls, while boys with ADHD exhibited decreased volumes when compared to TD boys.

Brain region	L/R	MNI Coordinates			K	Z – value
<i>Main effects of Diagnosis</i>						
TD > ADHD						
Insula	R	36	5	-15	116	4.00
<i>Main effects of Sex</i>						
Boys > Girls						
Superior temporal gyrus	L	-50	-19	12	2133	4.92
Superior occipital gyrus	R	29	-99	3	810	4.35
Occipito-temporal gyrus	R	39	-84	-15	129	3.53
Boys < Girls						
Middle temporal gyrus	L	-56	-31	0	1615	4.47
<i>Interaction of Sex X Diagnosis</i>						
Anterior cingulate gyrus	R	3	33	4	922	4.27
Cingulate gyrus	L	8	-40	28	384	3.69
Gyrus Rectus	R	12	23	-11	113	3.59
Abbreviations: BA- Brodmann Area; L/R – left/right; MNI- Montreal Neurological Institute; k- cluster size						

Table 4: Main effect of Diagnosis and Sex, and Sex-by-Diagnosis interactions

Whole brain group differences, $p < .001$ uncorrected with an extent threshold of 104 voxels.

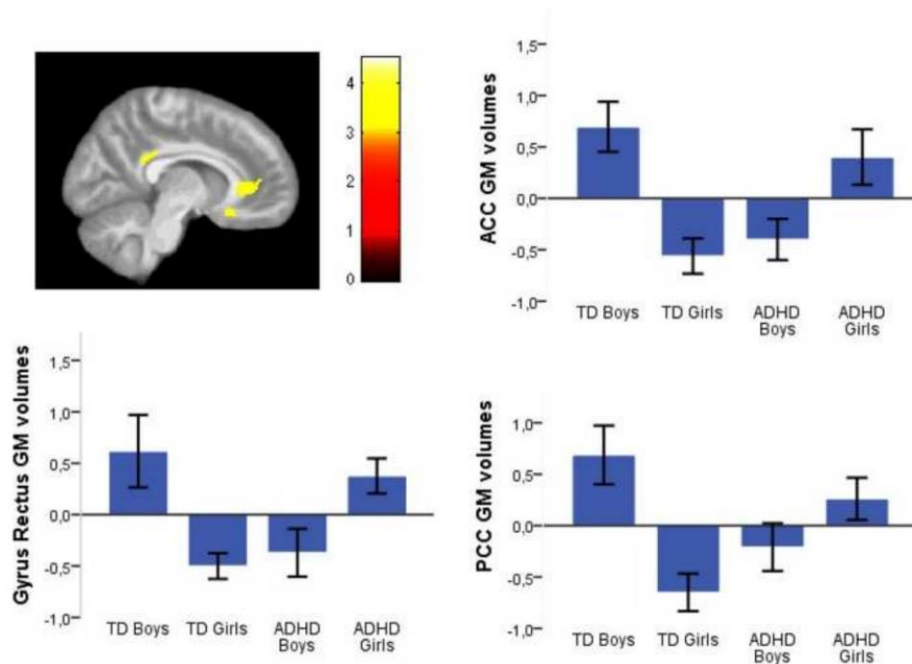


Figure 4: Statistical Parametric Maps showing foci of significant interactions between diagnosis and sex

Overlaid on a mean structural scan from the 60 participants and thresholded at $p < .001$ uncorrected), with groups' mean grey matter volume parameter estimate (age regressed out, standard-error displayed) within our three significant clusters (MNI Coordinates: PCC: $x = 2$; $y = -40$; $z = 30$; ACC: $x = 3$; $y = 33$; $z = 4$; Gyrus rectus: $x = 14$; $y = 24$; $z = -11$) (TD Boys, $n = 13$; TD Girls, $n = 14$; Boys with ADHD, $n = 18$; Girls with ADHD, $n = 15$). Abbreviations: ACC, Anterior cingulate cortex; ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; GM, Grey matter; PCC, Posterior cingulate cortex; TD, Typically developing.

4. Discussion

To our knowledge, our VBM study is the first structural neuroimaging study to report gender-by-diagnosis interactions in individuals with ADHD. Interaction effects were found in the ACC, in the gyrus rectus and in the PCC. In these regions, girls with ADHD showed increased GM volumes when compared to TD girls, while boys with ADHD exhibited decreased volumes when compared to TD boys. In the only previous VBM study considering potential gender effects, no interaction between gender and diagnosis of ADHD were found,

possibly due to the large age range (7 to 17 years) of the participants included, spanning different brain maturational stages (Yang et al., 2008). Our results are, however, consistent with previous evidence of gender-by-diagnosis interaction in electroencephalography (Clarke et al., 2001; Hermens et al., 2004) and functional brain imaging studies of children with ADHD (Ernst et al., 1994; Valera et al., 2010). Thus, our data adds to an increasing number of neuroimaging studies by documenting for the first time opposite alterations in *brain structures* in boys and girls with ADHD, possibly underlying gender-related differences in symptomatology (Hinshaw et al., 2006; Skogli et al., 2013).

Our interaction findings were all located in midline cortical structures (MCS). MCS are implied in the processing of self-related stimuli, and some of the MCS are also part of the default-mode network (DMN), a medial prefrontal-posterior cingulate network evoked by self-referential cognition during spontaneous intrinsic brain activity (Northoff & Bermpohl, 2004). Specifically, we found a gender-by-diagnosis interaction in the PCC, a region that is a central part of the DMN. The PCC is thought to play a direct role in regulating the focus of attention, and shows strong connectivity with a wide range of intrinsic connectivity networks such as the dorsal attentional network and the frontoparietal control network (Leech & Sharp, 2013). We also found gender-related differences in a large cluster centered in the ventral rACC (Brodmann area (b.a.): 24), encompassing portions of the dorsal ACC (b.a.:32) and of the medial prefrontal cortex (b.a.:10) implied in the DMN. While DMN activity is known to be abnormal in ADHD (Castellanos et al., 2008; Uddinn et al., 2008), we report the first evidence of gender-specific alterations in brain structure within this network. Futures studies should examine whether these alterations translate into different DMN functioning in boys and girls with ADHD. Insufficient versus elevated self-focus could for example characterize boys versus girls with ADHD, which may go some way towards explaining why girls with ADHD more often exhibit inattentive and internalizing symptoms, while externalizing symptoms are predominant in boys with ADHD (Levy et al., 2010).

The ventral division of the rACC is also known to play a regulatory role with respect to emotional responses (Bush et al., 2000; Etkin et al., 2011). Abnormalities in ventral ACC (vACC) structure and function have been linked to disorders of emotion such as major depression (Drevets et al., 2008), with gender-specific activations during emotional processing (Derbyshire et al., 2002; Wrase et al., 2003). Decreased volumes in the ACC have also been found in healthy boys exhibiting aggression and defiance (Boes et al., 2008), and in two previous pediatric structural studies of ADHD, which included mostly male participants (Carmona et al., 2005; Semrud-Clikeman et al., 2006). On the other hand, larger volumes in

the right ACC have been linked to a temperamental disposition to fear and anticipatory worry in both genders (Pujol et al., 2002). GM volumes alterations in the vACC may therefore be related to the deficits in emotional regulation found in children with ADHD (Villemonteix et al., 2014), and gender-specific alterations in this region may contribute to different symptoms' profiles in boys and girls with ADHD (Rucklidge, 2010; Skogli et al., 2013). Interestingly, children with ADHD included in our study were all non-comorbid for psychiatric disorders, indicating that alterations in regions subserving emotional regulation can be found in ADHD even without any concurrent diagnosed emotional disorder. This finding is in line with recent studies supporting an independent contribution of emotional dysregulation to ADHD symptomatology (Sjöwall et al., 2013).

Contrary to our hypothesis, we did not report decreased GM volumes in the basal ganglia in children with ADHD when compared with TD children. Instead, children with ADHD exhibited decreased GM volumes in the insula when compared with TD participants. ADHD is a heterogenous condition, involving multiple causal pathways (Sonuga-Barke & Halperin, 2010). Notably, findings from individual sMRI studies have been inconsistent, probably reflecting the neuropsychological and etiological heterogeneity of the disorder itself (Castellanos et al., 2006). Reduced GM volume in children with ADHD in the basal ganglia are one of the most replicated findings in sMRI studies (Nakao et al., 2011 ; Frodl & Skokauskas, 2012), but structural deficits in this region are not expected to be found in all subgroups of children with ADHD. Reductions of insular volume have been reported in past sMRI studies in youths with ADHD (Lopez-Larson et al., 2012), though inconsistently (Filipek et al., 1997). The insula is known to be involved in the assessment of motivational and rewarding aspects of tasks, as well as in monitoring of task difficulty and performance (Craig, 2009). A meta-analysis of functional MRI studies on ADHD reported an altered functioning in this region in affected individuals during working memory, inhibition and attention tasks (Cortese et al., 2012).

A limitation of the present study was the sample size of our TD groups. Findings should therefore be considered preliminary until replicated in larger samples. On the other hand, our ADHD sample was the second largest to date in VBM studies of childhood ADHD (Nakao et al., 2011), presented with a narrow age range and was homogenous, both medication-naïve and presenting with no comorbidities. In conclusion, our study provides novel evidence indicating interactions between diagnosis and gender in ADHD in MCS. We suggest that these structural data could underlie gender-specific symptoms' profiles.

Study 3:

Modulation of childhood ADHD structural correlates by COMT Val158Met Polymorphism: a voxel-based morphometry study

Thomas Villemonteix; Stéphane A. De Brito; Hichem Slama; Martin Kavec; Danielle Balériaux; Thierry Metens; Simon Baijot; Alison Mary; Nicolas Ramoz; Mathilde Septier; Philip Gorwood; Philippe Peigneux; Isabelle Massat.

Key words: Attention deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD); MRI; Voxel-based morphometry; Catechol-*O*-methyltransferase (COMT); Structural.

Abstract: *Objectives:* The Val158-allele of the catechol-*O*-methyltransferase (COMT) Val158Met (rs4680) functional polymorphism has been identified as a risk factor for antisocial behavior in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Here, we used voxel-based morphometry to investigate the effects of Val158Met polymorphism on grey matter (GM) volumes in a sample of 7-to-13 year-old children. *Methods:* MRI and genotype data were obtained for 38 children with combined-type ADHD and 24 typically developing (TD) children. Four regions of interest were identified: striatum, cerebellum, temporal lobe and inferior frontal gyrus (IFG). *Results:* When compared to TD children, those with ADHD had a significant decrease of GM volume in the IFG. Volume in this region was negatively correlated with ratings of hyperactivity/impulsivity symptoms. Furthermore, the smaller GM volume in the IFG was attributed to the presence of the Met158-allele, as only children with ADHD carrying a Met158-allele exhibited such decrease in the IFG. Children with ADHD homozygotes for the Val158-allele presented increased GM volume in the caudate nucleus when compared with TD children. *Conclusions:* This study provides the first evidence of a modulation of ADHD-related GM volume alterations by Val158Met in two key regions, possibly mediating the relationship between Val158Met polymorphism and antisocial behavior in children with ADHD.

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurodevelopmental disorder in children and adolescent, with a worldwide prevalence rate between 5.3 and 7.1 % (Polanczyk et al., 2007). The core clinical features of the disorder consist of developmentally inappropriate levels of inattention, hyperactivity, and/or impulsivity (DSM-V, American Psychiatric Association 2013). These characteristics tend to disrupt the child's social functioning: comorbidity with externalizing disorders such as oppositional defiant disorder or conduct disorder is high (Maughan et al., 2004), and a diagnosis of childhood ADHD is associated with an increased risk of developing antisocial personality disorder or criminal behavior (Storebo & Simonsen, 2013), poorer occupational, social and economic outcomes in adulthood, as well as higher rates of substance abuse (Klein et al., 2012).

ADHD is a highly heritable disorder, with genetic influences accounting for approximately 70% of the variance according to twin and adoption studies (Nikolas & Burt, 2010). Children with ADHD putatively exhibit a general delay in brain maturation, most prominent in prefrontal regions important for control of cognitive processes including attention and motor planning (Shaw et al., 2007). Furthermore, structural magnetic resonance imaging (sMRI) studies have identified multiple regional grey matter (GM) volume abnormalities in children and adolescents with ADHD (Valera et al. 2007; Nakao et al., 2011; Frodl & Skokauskas, 2012). Meta-analyses of voxel-based morphometry (VBM) studies reported reduced GM volumes in the putamen, globus pallidus and caudate nuclei, as well as increased GM volume in the left posterior cingulate cortex in children with ADHD, as compared to typically developing (TD) populations (Nakao et al., 2011; Frodl & Skokauskas, 2012). Earlier studies relying on manual tracing or semi-automated region of interests (ROI) guided measurement of brain structures also revealed cerebral abnormalities in children with ADHD in the prefrontal cortex (PFC), the right caudate and the cerebellum (Valera et al., 2007; Frodl & Skokauskas, 2012). Notably, however, findings from individual studies have been highly heterogeneous, probably reflecting the neuropsychological and etiological heterogeneity of the disorder itself (Castellanos et al., 2010). Recent theoretical models indeed acknowledge the existence of multiple causal pathways in ADHD, and emphasize the need to identify risk factors contributing to different internal and/or external phenotypes (Sonuga-Barke & Halperin, 2010).

The gene for catechol-O-methyltransferase (COMT) enzyme has received considerable attention as a candidate gene for studying variance in cognitive function and its influence on mental disorders (Craddock et al., 2006). COMT catalyzes the first step in a major degradation

pathway of the catecholamine neurotransmitters, acting therefore as a modulator of dopamine concentration within the synaptic and extrasynaptic spaces in the central nervous system (Bertocci et al., 1991; Mannisto & Kaakkola, 1999; Lachman, 2008). A nucleotide substitution at codon158 of the COMT gene creates a functional polymorphism variation of this enzyme (Val158Met), with a fourfold decrease in enzymatic activity at body temperature in Met158-allele carriers compared to Val158-allele carriers, while heterozygotes demonstrate intermediate activity (Lachman et al., 1996; Chen et al., 2004; Tunbridge et al., 2006). COMT is expressed throughout the cortex, and has been found to influence dopamine metabolism in regions such as the PFC, the striatum, the hippocampus and the cerebellum in rats (Masuda et al., 2003; Laatikainen et al., 2013). In the PFC, where dopamine transporters are expressed at low levels within synapses, COMT appears to play a major role in the regulation of dopamine availability in the synaptic cleft (Karoum et al., 1994; Gogos et al., 1998). Conversely, in subcortical regions, dopamine transporters are abundant and the synaptic action of dopamine is thought to be largely terminated by uptake (Laatikainen et al., 2013). Hence, COMT would play a more subtle role in the striatum, by modulating the balance of tonic and phasic dopamine function (Bilder et al., 2004).

The Val158-allele of the functional COMT Val158Met variant has been found to be associated with conduct disorders in ADHD, a robust finding that has been replicated across six independent samples (Thapar et al., 2005; Caspi et al., 2008; Langley et al., 2010; Salatino-Oliveira et al., 2012), whereas a meta-analysis suggests that this variant is not associated with an ADHD risk in the general population (Gizer et al., 2009). In children with ADHD, homozygosity of the high -activity Val158-allele has also been associated with increased symptoms of oppositional-defiant disorder (Qian et al., 2009; Salatino-Oliveira et al., 2012), increased aggressive behaviors (Caspi et al., 2008; Monuteaux et al., 2009), and a greater likelihood to be convicted of criminal offenses (Caspi et al., 2008). Finally, twin and family studies have shown that the presence of antisocial behavior indexes higher ADHD familial and genetic loading (Rhee et al., 2008; Hamshire et al., 2013). Since Val158Met has been identified as a robust genetic risk factor for antisocial behaviour in ADHD, a key step is now to identify its structural and functional correlates in affected children.

Current data suggest that the dopamine system has a direct role in adult neurogenesis, via dopamine innervation and dopamine receptor expression in cells undergoing neurogenesis in the dentate gyrus (Egeland et al., 2012). Studies examining the influence of the Val158Met polymorphism on brain structure in healthy adults have consistently reported decreased GM volume in the medial temporal lobe in Val158-allele carriers, in structures such as the

amygdala (Ehrlich et al., 2010; Batalla et al., 2013) or the hippocampus (Cerasa et al., 2008, Honea et al., 2009; Ehrlich et al., 2010), as well as increased volume in the caudate nucleus (Batalla et al., 2013) and prefrontal cortex (Cerasa et al., 2008; Honea et al., 2009). In the only study to date conducted in healthy children, Mechelli and colleagues (2009) found a negative correlation between the Val158 allele and GM volumes in the left hippocampal head, with genotype accounting for 59% of inter-individual variance (Mechelli et al., 2009). Finally, using longitudinal data, Shaw and colleagues demonstrated a developmentally stable ‘dosage’ effect of the Met158 allele on cortical thickness in children and adolescents, with a stepwise increase in the right inferior frontal (rIFG) and superior temporal gyrus with increasing numbers of Met158 allele (Shaw et al., 2009). While the Val158Met polymorphism has been associated with antisocial behavior in children with ADHD, no study to date has examined the influence of this polymorphism on brain structure in this population.

In this study, we used VBM to investigate the effects of Val158Met polymorphism on GM volumes in children with ADHD and healthy controls matched for age, sex, IQ and socio-economic status. Volumetric analyses were conducted in the whole brain, and in a second step refined over four predefined regions of interest (ROIs). ROIs selected based on previous findings in ADHD and / or COMT studies were the temporal lobe (Cerasa et al., 2008; Mechelli et al., 2009; Shaw et al., 2009; Ehrlich et al., 2010; Batalla et al., 2013), the cerebellum (Masuda et al., 2003; Valera et al., 2007; Laatikainen et al., 2013), the IFG (Cerasa et al., 2008; Shaw et al., 2009) and the corpus striatum (caudate nucleus, putamen and globus pallidus) (Nakao et al., 2011; Frodl & Skokauskas, 2012; Batalla et al., 2013). We hypothesized that children with ADHD would exhibit reduced GM volume in the corpus striatum, the cerebellum and the prefrontal cortex, and that Val158-allele carriers would present reduced GM volumes in the temporal lobe.

Material and Methods

Participants

Sixty-three children (34 males) aged 7.8 to 12.9 years (mean age = 10.1 years; Standard deviation (SD) = 1.4 years) participated in this study. Children with ADHD were

recruited from the neuropsychiatric outpatient clinic in Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgium. Typically developing (TD) children were recruited from local schools in Brussels or via personal request to professionals working at Erasme Hospital. Analyses were conducted on 38 children fulfilling DSM-IV-R criteria for ADHD combined type and 25 TD children. Parental socio-economic status (SES) was assigned to one of three categories (unskilled/qualified worker, clerk/ commercial occupation, and graduate occupation) by considering the profession of the most qualified parent (Sterzer et al., 2007). Intelligence quotient (IQ) estimates were obtained with the age-appropriate Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Wechsler, 1999). Diagnosis for ADHD was based on clinical features including typical history and behavioural report. The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) (Endicott & Spitzer, 1978) was completed at screening for each participant to establish the diagnosis according to DSM-IV-TR criteria in children with ADHD, and to ensure that TD children presented no psychiatric condition. Symptoms' severity was measured using the ADHD rating scale parent form (Dupaul et al., 1998). When medicated, patients with ADHD received between 0.3 and 0.5 mg of methylphenidate per kilo (per dose, three times a day), for a maximal duration of three years. All other participants did not receive any medication.

Exclusion criteria for all children were presence of a psychiatric condition other than ADHD, history of prematurity, current or past medical or neurological disorder, contraindication to MRI, and IQ estimate under 85. Each child and her/his parents gave their written consent to participate in this study approved by the Ethics Committee of the ULB (reference: P2007/332 / B40620072950) and performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

Genotyping

Saliva samples were collected using Oragene DNA sample collection kits OG-500 (DNA Genotek), and DNA was extracted according to the manufacturer's protocol (<http://www.dnagenotek.com>). Screening of the single nucleotide polymorphism (SNP) COMT Val158Met (rs4680) was performed using a Taqman® SNP genotyping assay (Applied Biosystems, Lifetechnologies). Markers for each allele were detected with a quantitative real time polymerase chain reaction (PCR) in a PCR-DNA Engine Opticon™2

system (BIO-RAD).

Image acquisition

Participants were scanned using a 3-Tesla Philips Achieva MRI scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with an 8 channel SENSE head coil. A high-resolution, 3D T1-weighted structural scan was acquired using a sagittal TFE sequence with the following parameters: 160 slices; TR=1960 ms; TE=4.60 ms; TI=1040 ms; flip angle=8°; field of view=250mmx250mm; matrix size= 320x320; reconstruction interpolated voxel size=0.87x0.87x1.0mm.

Image processing

MRI Data were processed using the Statistical Parametric Mapping Software version 8 (SPM8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) and the VBM8 Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>). First, customised tissue probability maps were produced using the matched template approach of the Template-O-Matic Toolbox for SPM8 with each participant's age and sex as defining variables (Wilke et al., 2008). All T1-weighted images were then checked for scanner- and individual-based artefacts (e.g. extreme motion). Next, the anterior commissure was manually indicated on all structural images as the [0, 0, 0 mm]origin in the MNI spatial coordinate system. Individual images were then corrected for bias-field inhomogeneities, segmented and spatially normalised (affine-only transformation) with reference to customised tissue probability maps. Segmentation accuracy was visually checked for each participant. Based on individual registered GM and white matter (WM) segmentations, an average DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) template of all participants was created in the MNI space (Ashburner & Friston, 2000). The affine-registered GM segments were then warped to this average template using the high-dimensional DARTEL approach and modulated. Crucially, the voxel's signal intensity values in the GM segments were only multiplied by the non-linear component of the registration to account for individual differences in brain size (Kurth et al., 2010). Finally, the GM segments were smoothed using a 8x8x8 mm³ full-width-at-half

maximal Gaussian kernel to increase the signal-to-noise ratio and ensure a Gaussian distribution allowing data analysis in the general linear model (GLM) (Ashburner & Friston, 2000).

Brain Imaging Data Analyses

For continuous demographic data, groups were compared using independent-sample t-tests and univariate analysis of variance (ANOVA) followed by post-hoc pairwise comparisons with Tukey HSD's procedure. Demographic data that were categorical were analysed using Chi-Square tests. All analyses were carried out using the Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL).

For the brain imaging data, we performed statistical group analyses on a voxel-by-voxel basis in the framework of the general linear model within SPM8. Regionally-specific between-group differences in GM volume were assessed using an absolute threshold of 0.1, with sex and age as covariates of no interest. In line with previous studies (Batalla et al., 2013), the sample was divided in two groups according to COMT Val158Met genotype: Met158-allele carriers (Met/Met and Val/Met individuals) versus Val158 homozygotes (Val/Val individuals). Main effects of diagnosis and genotype, as well as diagnosis by genotype interactions were investigated in a 2x2 ANOVA, and classical post-hoc tests were computed. Since our TD sample was representative of the general population in terms of allelic distribution (i.e. in Hardy-Weinberg equilibrium), we also examined whether the two genotype-based groups of children with ADHD exhibited different alterations when compared with the TD sample (Sonuga-Barke & Halperin, 2010). Finally, when appropriate, a linear regression analysis was conducted in SPM to assess potential associations between the number of Met-158-alleles and grey matter volumes.

At the whole brain level, results were considered significant at a statistical threshold of $p < 0.05$ after Family-Wise Error (FWE) correction for multiple comparisons. For the regional GM analyses, we created a bilateral mask for each of our four a priori regions of interest. The masks for the temporal lobe (59695 voxels), cerebellum (51657 voxels), IFG (23734 voxels) and corpus striatum (9571 voxels) were all defined using the automated anatomical labeling implemented in WFU Pick-Atlas toolbox (Maldjian et al., 2009). Inferences in our masks were made using a statistical threshold of $p < 0.05$ after Family-Wise Error (FWE) correction for multiple comparisons (small volume correction approach [svc]). For completeness, we

also explored trends for group differences at whole brain level using a statistical threshold of $p < 0.001$ uncorrected, with an empirically determined extent threshold of $k = 121$ voxels (see Supplementary Information).

Results

Sample characteristics

	TD				ADHD				<i>P</i> value
	Met-carriers		Val/Val		Met-carriers		Val/Val		
	<i>(n</i> = 15)		<i>(n</i> = 10)		<i>(n</i> = 28)		<i>(n</i> = 10)		
%Male	40%		60%		57%		60%		0.66 ^a
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age, years	10.1	1.1	9.5	0.9	10.3	1.2	10.5	2.1	0.27
IQ	110.7	9.8	108 ^b	4	105.8	12.3	105.7	6.3	0.44
SES	2.75	0.4	2.5	0.5	2.4	0.7	2.3	0.7	0.27
ADHD symptom severity					37.8	5.8	40.3	8.2	0.31
Percentage of medicated patients					46%		40%		0.55 ^a

ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; IQ, Intelligence quotient; SD, Standard deviation; SES, Socio-economic status; TD, Typically developing; Data were analysed using one-way ANOVAs.

^aPearson χ^2 -test. Age, IQ and SES were analysed using Student *t*-tests.

^bOne data missing

Table 5: Demographic characteristics of participants based on COMT genotype: TD vs. ADHD.

Analyses revealed no significant differences between the ADHD and TD groups for age, sex, IQ or SES (see Supplementary information). Genotype frequencies of the COMT gene in the whole sample were as follows: TD children, 15 Met158-carriers (8 Met/Met), 10 Val158-homozygotes; children with ADHD 38 Met158-carriers (15 Met158-homozygotes), 10 Val158-homozygotes. The distributions of genotypes of our ADHD sample and of our TD sample were under Hardy-Weinberg equilibrium.

Subgroups of TD children and children with ADHD based on genotype (Met-carriers vs. Val-homozygotes) did not differ significantly for age, sex, IQ or SES (Table1). Children

with ADHD carrying a Met158 allele did not differ significantly from children with ADHD homozygous for the Val158 allele in severity of ADHD symptoms or percentage of children medicated with methylphenidate (Table 5).

Regional grey matter volume differences

Main effects: No significant differences were found between children with ADHD and TD children at the whole brain level after correction for multiple comparisons. Within our ROIs, children with ADHD exhibited reduced GM volume in the right inferior frontal gyrus (rIFG) (MNI coordinates: $x = 36$; $y = 29$; $z = -14$; Z-score = 3.94; $p = .037$ svc; cluster size=699), as compared to the TD children. Among children with ADHD, GM volume at peak voxel in this cluster (age and sex regressed out) was significantly and negatively correlated with ratings of hyperactivity/impulsivity symptoms ($r = -.35$, $p = .038$, $n = 38$; Figure 5). No significant main effect of genotype was found at the whole brain level or within our ROIs.

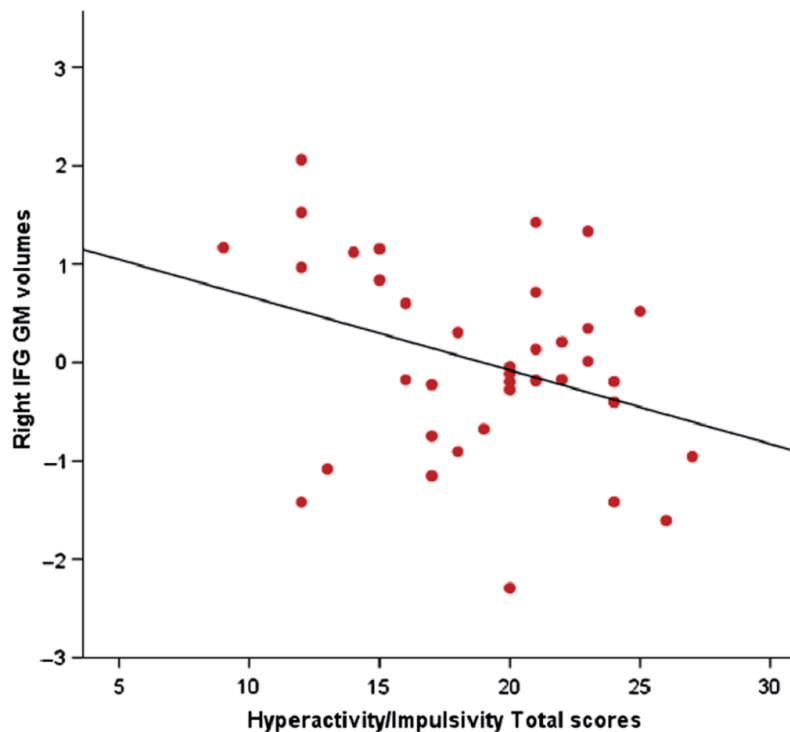


Figure 5: Scatter plots – Children with ADHD.

Scatter plots showing the negative correlation between GM volume at peak voxel in the rIFG and total scores for hyperactivity/impulsivity symptoms. GM, grey matter ; IFG, inferior frontal gyrus.

Genotype by diagnostic group effects: Analyses conducted on our full dataset revealed no significant interaction between genotype and diagnosis at the whole brain level or within our ROIs.

Post-hoc analyses: Analyses conducted at the whole brain level identified one significant result: when compared with TD children carrying a Met158-allele, children with ADHD carrying a Met158-allele exhibited decreased GM volume in the insula/rIFG (MNI coordinates: $x = 41$; $y = 18$; $z = -9$; Z-score = 5.25; $p = .002$ FWE; cluster size = 2147). Post-hoc analyses conducted within our ROIs also yielded one significant result: when compared with children with ADHD carrying a Met158-allele, children with ADHD homozygotes for the Val158-allele exhibited increased GM volume in the right caudate nucleus (MNI coordinates: $x = 12$; $y = 24$; $z = 0$; Z-score = 3.76; $p = .032$ svc; cluster size = 207). A linear regression analysis in SPM conducted in children with ADHD indicated that GM volume in this region was positively associated with the number of Val158 alleles (MNI coordinates: $x = 12$, $y = 24$, $z = 0$; Z-score = 3.60; $p = .043$; cluster size = 118; svc).

Genotype based ADHD groups vs. TD children: Analyses comparing children with ADHD carrying a Met158-allele and TD children at the whole brain level revealed one cluster of significant GM volume reduction in the ADHD group in the insula/rIFG (MNI coordinates: $x = 41$; $y = 18$; $z = -11$; Z-score = 4.83; $p = .017$ FWE; cluster size = 1018) (Figure 6). No other significant difference was found when we examined this contrast within our ROIs.

Analyses comparing children with ADHD homozygotes for the Val158-allele and TD children at the whole brain level yielded no significant result. When we restricted our analyses to our ROIs, we found increased GM volume in children with ADHD homozygotes for the Val158 allele, as compared with TD children, in the right caudate nucleus (MNI coordinates: $x = 9$; $y = 23$; $z = 3$; Z-score = 3.94; $p = .040$ svc; cluster size = 109) (Figure 7).

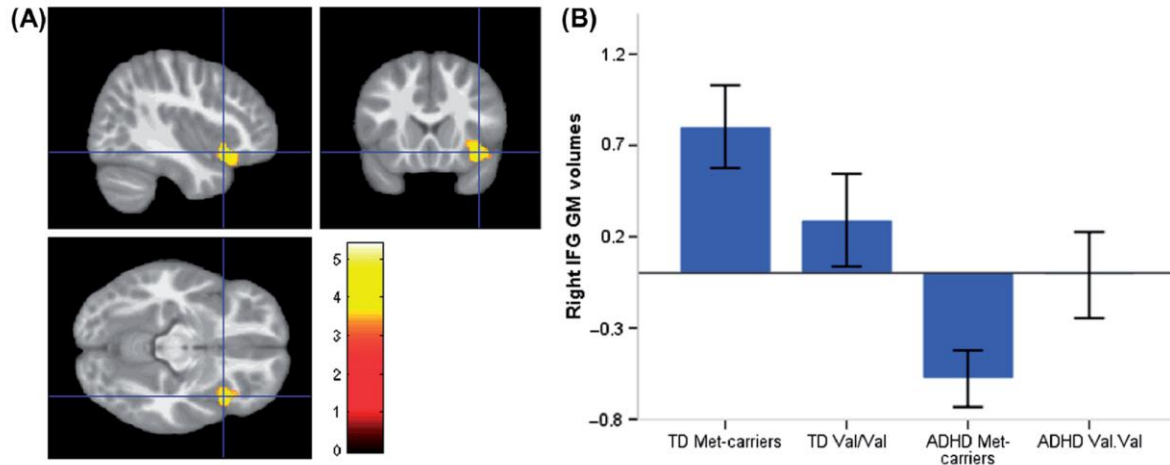


Figure 6: (A) Statistical Parametric Maps (SPMs) showing foci of significantly reduced GM volume in children with ADHD carrying a Met158 allele (n=28) relative to TD children (n=25) in the insula/rIFG (MNI coordinates: x = 41 ; y = 18 ; z = -11 ; Z-score = 4.83 ; cluster size = 1018).

SPMs are overlaid on an average structural scan from the 63 participants, thresholded at $P < 0.001$ (uncorrected) for visualization purposes; the cross-hair represents the coordinate with maximum threshold. (B) Groups' mean GM volume parameter estimate (age and gender regressed out) within the significant cluster. ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; GM, grey matter; TD, typical development.

Brain region contrast MNI coordinates	<i>P</i> value	Cluster size
<i>Right Insula/IFG</i>		
ADHD < TD (x = 36; y = 29; z = -14)	$P^{svc} = 0.037$	$k = 699$
ADHD Met158-carriers < TD Met158-carriers (x = 41; y = 18; z = -9)	$P^{FWEcorr} = 0.002$	$k = 2147$
ADHD Met158-carriers < TD (x = 41; y = 18; z = -11)	$P^{FWEcorr} = 0.017$	$k = 1018$
<i>Right caudate nucleus</i>		
ADHD Val/Val > ADHD Met158-carriers (x = 9; y = 23; z = 3)	$P^{svc} = 0.040$	$k = 109$
ADHD Val/Val > TD (x = 12; y = 24; z = 0)	$P^{svc} = 0.032$	$k = 207$

MNI, Montreal Neurological Institute; svc, small volume correction; FWEcorr, Family-Wise Error after correction for multiple comparisons.

Table 6: Summary of significant findings at the whole brain level and within our ROIs.

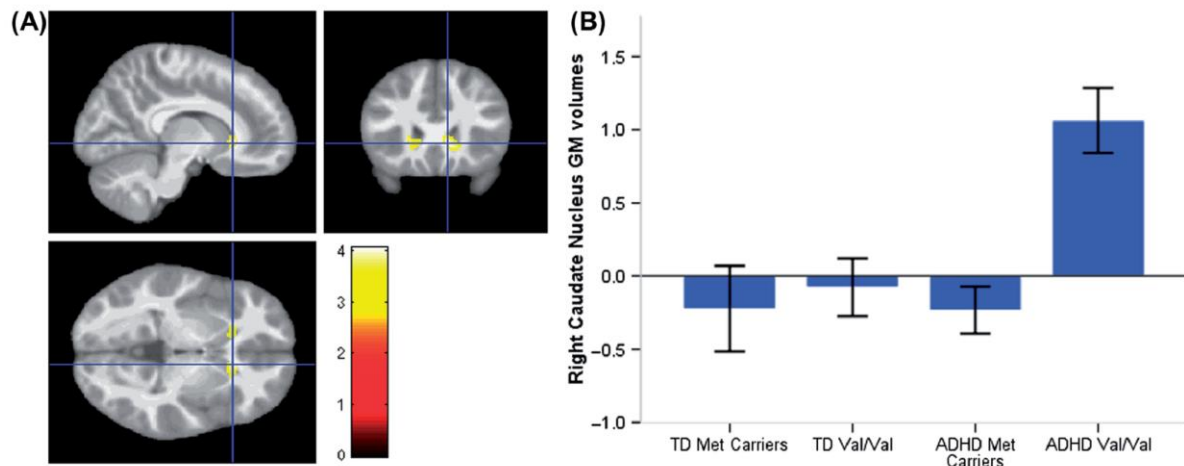


Figure 7: (A) Statistical Parametric Maps (SPMs) showing foci of significantly increased GM volume in children with ADHD homozygotes for the Val158 allele (n=10) relative to TD children (n=25) in the right caudate nucleus (MNI coordinates: x = 9 ; y = 23 ; z = 3 ; Z-score = 3.94 ; cluster size = 109).

SPMs are overlaid on an average structural scan from the 63 participants, thresholded at $P < 0.001$ (uncorrected) for visualization purposes; the cross-hair represents the coordinate with maximum threshold. (B) Groups' mean GM volume parameter estimate (age and gender regressed out) within the significant cluster. ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; GM, grey matter; TD, typical development.

Discussion

This study is, to the best of our knowledge, the first to investigate differences in grey matter volume associated with Val158Met polymorphism in children with ADHD. Children with ADHD exhibited reduced GM volume in the rIFG when compared with the TD children (ROI analysis). Analyses comparing genotype-based ADHD groups with TD children revealed that children with ADHD carrying a Met158-allele exhibited reduced GM volume in the insula/rIFG, whereas children with ADHD homozygotes for the Val158-allele, as compared with TD children, presented increased GM volume in the right caudate nucleus (ROI analysis).

Regardless of their genotype, children with ADHD exhibited reduced GM volume in the rIFG. GM volumes in this region were negatively correlated with measures of hyperactivity/impulsivity symptoms, but not with measures of inattentional symptoms.

Hyperactivity/impulsivity symptoms can be subserved by deficits in motor inhibition, which are one of the most consistent neuropsychological findings in patients with ADHD (Cubillo et al., 2010). Converging evidence suggests that the IFG is crucial for successful response inhibition in the stop-signal task, especially in the right hemisphere (Chambers et al. 2009; Aron 2011). Accordingly, previous functional MRI studies using response inhibition tasks have consistently reported altered activations in the rIFG in children with ADHD when compared with TD children (Rubia et al., 2010).

Decreased GM volume in the rIFG has been found in the past in two sMRI studies of ADHD (Sowell et al., 2003; Durston et al., 2004). However, no significant finding emerged in this region in meta-analyses of VBM studies in ADHD (Nakao et al., 2011; Frodl & Skokauskas, 2012), suggesting that alterations in the rIFG might characterize some but not all ADHD patients. By contrast, reduced GM volume in the basal ganglia in children with ADHD is one of the most consistent findings in previous sMRI studies of ADHD (Nakao et al., 2011; Frodl & Skokauskas, 2012). We did not find such alteration in the present study despite a sample size comparable to previous VBM studies (Nakao et al., 2011). We surmise that this heterogeneity in findings can be interpreted in a multiple deficits model of ADHD (Sonuga-Barke & Halperin, 2010). Indeed, despite being diagnosed with similar symptoms, different samples of children with ADHD may exhibit distinct neuropsychological deficits, underpinned by different neuronal circuits (Sjöwall et al., 2013). Interestingly, our results suggest that genotype might play an important role in determining structural alterations – and therefore potentially neuropsychological deficits - in children with ADHD. Indeed, in line with our finding of a significantly decreased GM volume in children with ADHD in the rIFG, we found significant differences between children with ADHD carrying a Met158-allele and TD children in a larger cluster encompassing parts of the insula, while no significant difference emerged when we compared children with ADHD homozygotes for the Val158-allele and TD children in this ROI.

When compared both with children with ADHD carrying a Met158-allele and with TD children, children with ADHD homozygotes for the Val158-allele exhibited increased GM volume in the right caudate nucleus, a region thought to play a crucial role in ADHD (Soliva et al., 2010). Studies examining the effect of typical antipsychotics such as haloperidol have consistently reported increased GM volume in the caudate nucleus in medicated schizophrenic patients, suggesting that dopaminergic function influences morphometric measures in this structure (Chakos et al., 1994; Navari & Dazzan, 2009). Reduced GM volume in the right caudate nucleus is one of the most consistent findings in sMRI studies of

ADHD (Mahone et al., 2011; Nakao et al., 2011; Frodl & Skokauskas, 2012). Contrasting with this finding, we observed increased GM volume in children with ADHD homozygotes for the Val158-allele when compared with TD children, suggesting that this genotype might be associated with a different causal pathway.

Numerous cognitive, emotional, and motor functions rely on the dorsal striatum, a region known to be involved in stimulus-response habit formation underlying procedural or rule-based learning (Glenn & Yang, 2012). The dorsal striatum contributes to selecting different behavioral responses in the presence of changing task requirements, which may include motor planning/control, error correction in responding, and strategy selection (Grahn et al., 2008). It is also considered to facilitate appetitive or reward-dependent behaviors (Glenn et al., 2012), and has been found more broadly activated by salient aversive, novel, and intense stimuli (Jensen et al., 2003). Finally, based on findings of lesion studies both in cats and humans, the caudate nucleus has been proposed to exert a direct control on approach-attachment behavior (Villablanca, 2010).

Interestingly, increased GM volume in the striatum has been repeatedly reported in individuals with antisocial behavior (Glenn et al., 2012). In healthy individuals aged 6-18 years, Ducharme and colleagues found a positive association between bilateral caudate volume and scores on the aggression subscale of the Child Behavior Checklist, a subscale that is thought to measure impulsive forms of aggression (Ducharme et al., 2011). Schiffer and colleagues reported that violent offenders have larger volumes in the caudate head than non-offenders (Schiffer et al., 2011). Studies in psychopathic individuals have also revealed increased GM volume in the striatum in affected individuals (Glenn et al., 2010), and one study observed a positive correlation between the volume of the caudate nuclei and total psychopathy scores (Schiffer et al., 2011). These sMRI results parallel findings from functional studies that report altered functioning in the caudate nucleus during reward processing or task involving approach-behaviors in antisocial populations (Glenn et al., 2012).

Accordingly, abnormal activations during reward anticipation and reward delivery have been reported in the striatum in children with ADHD (Scheres et al., 2007), and recent evidence suggests that polymorphic variations in genes affecting dopamine signalling can modulate neural activation to reward-predicting cues in the caudate nucleus (Paloyelis et al., 2012). However, in the present study, children with ADHD actually presented no comorbid conduct disorder. It suggests that, even if Val158 allele-associated increased GM volume in the right caudate nucleus represents one mediator of the risk for antisocial behavior, this alteration is nonetheless not sufficient to develop a comorbid conduct disorder. Multiple

genetic and environmental factors usually interact to determine a phenotype, and environmental factors are known to play an important role in the etiology of conduct disorders (Dodge, 2009). Future studies should examine whether and how Val158Met polymorphism contributes to differences in reward processing or approach behavior in children with ADHD, and if this is in turn associated with an increased propensity for antisocial behavior.

Our study had some limitations. First, analyses conducted on Val158-homozygotes groups included a small group size, which may explain why we did not replicate previous findings in the TD population, notably in the temporal lobe. Findings should therefore be considered as preliminary until replicated in larger samples. Second, our study was limited to GM volume examination. GM volume is only one possible indicator of structural development, depending both on surface area and cortical thickness, two indices showing different developmental trajectories and genetic influences. However, this study was also characterized by several strengths. First, our study sample was characterized by a narrow age range. This is important, since genes may be expressed differentially at different stages of development (Durstun et al., 2005). Second, patients in our ADHD genotype-based samples presented all with a mixed-type diagnosis, and most importantly no comorbidities. Hence differences between genotype-based groups cannot be attributed to those factors. Finally, the VBM preprocessing was optimized for pediatric data, relying both on customised tissue probability maps and high-dimensional DARTEL approach.

In conclusion, in this study, we examined GM volume differences associated with Val158Met polymorphism in children with ADHD vs. TD children. Genotype-related alterations in GM volume were found in children with ADHD in two regions known to play an important role in ADHD. In particular, Val158-homozygotes presented with increased GM volume in the caudate nucleus, a region where increased GM volume has been found in antisocial populations. Future longitudinal studies should examine whether increased grey matter volumes in this region in children with ADHD represent a risk factor for developing antisocial behaviour.

Study 4:

Grey matter volumes in treatment naïve vs.
chronically treated children with attention deficit /
hyperactivity disorder: a combined approach

Thomas Villemonteix, Stéphane A. De Brito, Martin Kavec, Danielle Balériaux, Thierry Metens, Hichem Slama, Simon Baijot, Alison Mary, Philippe Peigneux, Isabelle Massat.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); Structural MRI; voxel-based morphometry; methylphenidate; nucleus accumbens.

Abstract: Psychostimulants are the first-line treatment in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), but their effects on brain development remain poorly understood. In particular, previous structural magnetic resonance imaging (sMRI) studies only investigated treatment effects on grey matter (GM) volumes in selected regions of interest (ROIs). In this study, voxel-based morphometry (VBM) was used to assess medication-related GM volume differences across the entire brain. Automated tracing measurements of selected ROIs were also obtained. Three groups (77 participants aged 7-to-13 year old) underwent MRI scans and were compared: never-medicated children with ADHD (n=33), medicated (methylphenidate) children with ADHD (n=20) and typically developing children (TD; n=24). Optimised VBM was used to investigate regional GM volumes, controlling for age and gender. Automated tracing procedures were also used to assess the average volume of the caudate nucleus, the amygdala and the nucleus accumbens. When compared to both medicated children with ADHD and TD children, never-medicated children with ADHD exhibited decreased GM volume in the insula and in the middle temporal gyrus. When compared to TD children, medicated children with ADHD had decreased GM volume in the middle frontal gyrus and in the precentral gyrus. Finally, ROI analyses revealed a significant association between duration of treatment and GM volume of the left nucleus accumbens in medicated children with ADHD. In conclusion, this study documents potential methylphenidate-related GM volume normalization and deviation in previously unexplored brain structures, and reports a positive association between treatment history and GM volume in the nucleus accumbens, a key region for reward-processing.

Psychostimulants such as methylphenidate or amphetamines are the most commonly used psychotropic medications in children and adolescents (Zuvekas & Vitiello, 2012). In 2008, it was estimated that around 4 million children were treated with stimulants each day in the USA (Zuvekas & Vitiello, 2012). Methylphenidate, in particular, is the first-line treatment for attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) (Biederman & Faraone, 2005). Despite its widespread prescription, an ongoing debate exists regarding its long-term effects on the brain, especially regarding substance abuse liability (Kim et al., 2009; Volkow 2012). Methylphenidate indeed increases dopamine levels in the nucleus accumbens, a pharmacological effect underlying drug reward that may trigger the neuroadaptations in dopaminergic and glutamatergic signaling associated with addiction (Volkow, 2012). Due in part to their impulsivity, children and adolescent with ADHD are known to be at risk for the development of substance abuse (Levy et al., 2014). In 2006, a report indicated that more than 7 million people in the US had abused ADHD stimulants, and that as many as 750000 teenagers may show signs of addiction (Kroutil et al., 2006).

In this context, neuroimaging techniques represent valuable tools to track down the potential effects of medication on the human brain. In the last two decades, several cross-sectional structural magnetic brain imaging (sMRI) studies have compared volumes of specific brain regions between children with ADHD who were medication-naïve, children with ADHD who had been using methylphenidate, and typically developing (TD) children. An early study examined the grey matter (GM) volumes of the caudate nucleus, the cerebellum and the four major lobes using automated tracing procedures, and reported no significant effect of medication (Castellanos et al., 2002). Subsequent cross-sectional studies examined GM volumes of the caudate nucleus (Semrud-Clikeman et al., 2006; Sobel et al., 2010), the anterior cingulate cortex (ACC; Semrud-Clikeman et al., 2006), the cerebellum (Bledsoe et al., 2009), the thalamus (Ivanov et al., 2010), the putamen, the globus pallidus (Sobel et al., 2010) and the nucleus accumbens (Hoekzama et al., 2014). These studies generally reported normalizing effects of medication on GM volume deficits found in ADHD patients (Schweren et al., 2012), except for Hoekzama and colleagues who found substantial volumetric declines in the bilateral nucleus accumbens in medicated patients. However, analysis of longitudinal data suggested that this initial reduction was followed by a recovery of volume under maintained treatment (Hoekzama et al., 2014). Finally, in a recent longitudinal study, Shaw and colleagues examined the volumes of the caudate nucleus, the putamen and the globus pallidus in a large cohort of children with ADHD and TD children (Shaw et al., 2014). They reported no significant association between history of

psychostimulant treatment and developmental trajectories.

Grey matter volumes are only one among different possible indicators of brain structure, along with cortical thickness, surface area and cortical gyrification (Winkler et al., 2010). One longitudinal study examined change in cortical thickness in medicated and never-medicated adolescents with ADHD when compared to TD adolescents, and found an excessive rate of cortical thinning in the right motor strip, the left middle/inferior frontal gyrus and the right parieto-occipital region in the never-medicated group only (Shaw et al., 2009). At study entrance, no significant differences in cortical thickness were detected when comparing medicated and never-medicated children with ADHD, except in a small region in the anterior temporal cortex (Shaw et al., 2006).

Taken together, these findings support the view that administration of methylphenidate is not associated with an altered development of the human brain (Schweren et al., 2013). However, this literature is characterized by several limitations. First, despite a preferential activation of prefrontal cortex catecholamine neurotransmission by methylphenidate (Spencer et al., 2012), none of these studies examined medication effects on GM volumes in frontal regions (only the volume of the entire frontal lobe was once examined (Castellanos et al., 2002)). Second, effect of methylphenidate on grey matter volume in the nucleus accumbens was only examined in children medicated for less than one year (Hoekzama et al., 2014). Longer treatment durations may be required to identify noticeable structural changes in this structure. Third, the above sMRI studies relied on lobar manual or automated region of interest (ROI) measurement methods. ROI methods yield a single value for the volume of the region examined, obtained after averaging signal over the ROI. This signal averaging can cause a dilution of the measure of the volume difference, especially when this difference is only present in a limited part of the ROI (Voormolen et al., 2009). Voxel-based morphometry (VBM) is an alternative automated approach that employs a general linear model framework to conduct mass voxel wise statistical tests throughout the brain, allowing it to be a particularly sensitive technique for detecting focal differences in GM volumes within all regions of the brain (Ashburner & Friston, 2000). VBM has been shown to outperform ROI methods when detecting focal differences in morphology (Voormolen et al., 2009). However, theoretically, ROI methods remain superior when between-group differences are distributed uniformly over a small ROI, since the ROI analysis at this spatial scale benefits from substantial signal averaging (Voormolen et al., 2009). Accordingly, both methods can provide different types of information and are thus considered as complementary (Giuliani et al., 2005).

While no VBM study to date has examined the effects of methylphenidate on GM volumes in ADHD patients, two meta-analyses investigated potential effects of medication indirectly through meta-regression analyses, based on variations in percentage of patients receiving medication included in published VBM studies of ADHD. These studies reported a 'normalizing' effect of psychostimulants in the caudate nucleus, the ACC and the amygdala (Nakao et al., 2011; Frodl & Skohauskas, 2012). Such meta-regression analyses are powerful tools, but due to their indirect nature, they are also characterized by intrinsic limitations. Here, for example, medication was assessed through the percentage of patients receiving medication in past studies, which does not take into account between-study variations in treatment duration or daily dosage. Such variations in the underlying studies introduce confounds to the meta-analysis. Considering the widespread prescription of methylphenidate, more direct approaches should be used to gather convergent information and improve our understanding of methylphenidate's effects on brain development.

The present sMRI study is the first to use VBM to directly investigate GM volume differences in never-medicated children with ADHD, medicated children with ADHD and TD children. VBM was used as a first step in an exploratory manner to investigate GM volume differences between groups throughout the whole brain. As a second step, to improve detection of potential diffuse differences in relevant structures of the brain, measurements of three selected ROIs were obtained through automated tracing. Only structures of moderate size were selected (Voormolen et al., 2009), based on previous findings (Nakao et al., 2011, Frodl & Skohauskas, 2012, Hoekzama et al., 2014) and pharmacological plausibility (Volkow, 2012). These ROIs were: the caudate nucleus, the amygdala and the nucleus accumbens. We hypothesized that medicated children with ADHD would exhibit less pronounced structural deficits than medication-naïve children with ADHD in the caudate nucleus and in the amygdala, that no significant between-group difference would be found in the nucleus accumbens, and that there would be a significant correlation between treatment duration and GM volumes in the caudate nucleus and in the amygdala in medicated children with ADHD.

Experimental procedures

Participants

Eighty-four children (44 males) aged 7.3 to 12.9 participated in this study. Children with ADHD were recruited from the outpatient clinic in Erasme Hospital, Université libre de Bruxelles, Belgium. TD participants were recruited from local schools in Brussels or via personal request to professionals working at Erasme Hospital. Out of the 84 participants, six children with ADHD were excluded from the analysis following the discovery of anatomical brain abnormalities, and one child with ADHD was excluded due to excessive motion during MRI scanning. Analyses were thus conducted on 77 right-handed children (mean age = 10.2 years; Standard deviation (SD) = 1.3 years), comprising 53 children fulfilling DSM-IV-R criteria for the ADHD combined type and 24 TD children. The study groups were: TD children (n=24, 12 males), subjects with ADHD with a history of long-term treatment with stimulants (n=20, 16 males), participants with ADHD who had no history of psychotropic medication treatment (n=33, 18 males). The three groups were comparable on age, gender, IQ estimate measured by the age-appropriate Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI; Wechsler, 1999) and socio-economic status (SES) (Table 2). IQ estimates for medicated children with ADHD were obtained off-medication (24h prior). Parental SES was assigned to one of three categories (unskilled/qualified worker, clerk/ commercial occupation, and graduate occupation) by considering the profession of the most qualified parent. Diagnosis for ADHD was based on clinical features including typical history and behavioural report. The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL; Endicott & Spitzer, 1978) was completed at screening for each participant to establish the diagnosis according to DSM-IV-R criteria in children with ADHD, and to ensure that TD children presented no psychiatric condition. Symptoms' severity in children with ADHD was measured using the ADHD rating scale parent form (parents of medicated children were asked to rate the behaviour of their child when off-medication) (DuPaul et al., 1998). Medicated children with ADHD received between 0.3 and 0.5 mg of methylphenidate per kilo (per dose, three times a day) for a minimum of one year (medication duration : more than one year, 11 children ; more than 2 years, 7 children ; between 3 and 4 years, 2 children) and no other medication. All other participants did not receive any medication.

Exclusion criteria for children with ADHD and TD children were presence of a psychiatric condition other than ADHD (as assessed by the K-SADS-PL), history of prematurity, current or past medical or neurological disorder, contraindication to MRI, and IQ estimate under 85. The TD children were naïve for any medication at the time of scanning. All subjects lived with their family, and were attending normal primary schools. Each child

and her/his parents gave their written consent to participate in this study approved by the Ethics Committee of the Erasme University Hospital (reference: P2007/332 / B40620072950).

Image acquisition

Participants were scanned using a 3 Tesla Philips Achieva MRI scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with an 8 channel SENSE head coil. A high-resolution, 3D T1-weighted structural scan was acquired using a sagittal TFE sequence with the following parameters: 160 slices; TR=1960 ms; TE=4.60 ms; TI=1040 ms; flip angle=8°; field of view=250mmx250mm; matrix size=320x320; reconstruction interpolated voxel size=0.87x0.87x1.0mm.

Behavioural Data Analyses

Continuous demographic data were analysed using independent-sample t-tests and univariate analysis of variance (ANOVA). Categorical demographic data were analysed using Chi-Square tests. All analyses were carried out using the Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

Voxel-based morphometry analysis

Data were processed using the Statistical Parametric Mapping Software version 8 (SPM8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) and the VBM8 Toolbox. Customised tissue probability maps were produced using the matched template approach of the Template-O-Matic Toolbox for SPM8, with each participant's age and gender as defining variables. First, all T1-weighted images were checked for scanner- and individual-based artefacts. Individual images were then corrected for bias-field inhomogeneities, segmented and spatially normalised (affine-only transformation) with reference to customised tissue probability maps. Segmentation accuracy was visually checked for each participant. Based on individual registered grey matter (GM) and white matter (WM) segmentations, an average DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) template of all participants was created in the MNI space (Ashburner et al., 2000). The affine-registered GM segments were then warped to this average template using the high-dimensional DARTEL approach and modulated. Crucially, the voxel's signal intensity values in the grey matter segments were

only multiplied by the non-linear component of the registration to account for individual differences in brain size. Finally, the GM segments were smoothed using a $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$ full-width-at-half maximal Gaussian kernel (Ashburner et al., 2000).

Statistical analyses were subsequently performed on a voxel-by-voxel basis employing the framework of the general linear model (GLM) within SPM8, with a three-group comparison design contrasting the medicated ADHD, never-medicated ADHD groups versus the TD group. Using an absolute threshold of 0.1, regionally-specific between-group differences in grey matter volume were assessed, with gender and age as covariates of no interest. Results were examined at the whole brain level, and considered significant at the statistical threshold of $p < 0.001$ uncorrected, using an empirically determined extent threshold of 38 contiguous voxels to protect against type 1 error (expected number of voxels according to random field theory, i.e. the expected Euler characteristic of the image was used to calculate a threshold for the required control of false positives). A mean grey matter volume estimate for each significant cluster was extracted using the Marsbar Toolbox. When significant differences involving medicated children with ADHD were found, correlations between duration of medication and mean grey matter volume estimate within the significant cluster (age and gender regressed out) were examined.

ROI analysis

Total intracranial volume and ROI volumes were estimated using the standard automated cortical and subcortical segmentations in Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Summary images for the outputs were generated and inspected to check segmentation quality. We extracted volumes of our 6 *a priori* ROIs (left and right caudate nucleus, amygdala and nucleus accumbens) in each of the 77 participants. These volume measurements were entered into a GLM (3 groups comparison ANOVA, total intracranial volume regressed out), with gender and age as covariates of no interest. Since our design included 3 groups, Fisher's LSD post-hoc tests were conducted following significant F-test. In addition, we examined correlations between the volume of each region and duration of medication exposure. Because we examined six different *a priori* regions, we performed a bonferroni correction on the p-values resulting from the post-hoc tests and correlation analyses ($p = 0.05/6 = 0.0083$).

Results

Demographic characteristics

Analyses revealed no significant differences between the medicated ADHD, never-medicated ADHD and TD groups for gender, IQ, age or SES (Table7). Medicated and never-medicated children with ADHD did not differ on ratings of ADHD symptoms' severity (Table7).

Measure	Group						Analysis
	1) TD		2) Medicated ADHD		3) Never-medicated ADHD		
%Male	(n=24) 50%		(n=20) 80%		(n=33) 55%		.09 ^a
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	P-value
Age, years	10	1.2	10.4	1.4	10.3	1.4	.47
IQ	109.7 ^b	8.6	107.4 ^c	13.5	105.6 ^c	10.7	.43
SES	2.6	0.5	2.5	0.7	2.3	0.8	.14
ADHD Scores ^d			39.6	6.8	38	5.4	.36

Abbreviations: ADHD, Attention-deficit/Hyperactivity Disorder; CSF, Cerebro-spinal fluid; GM, Grey matter; IQ, Intelligence quotient; SD, Standard deviation; SES, Socio-economic status; TD, Typically developing

a: Pearson χ^2 test. Age, IQ and SES were analyzed using Student *t*-tests, and Total volumes were analyzed within an ANOVA with age and sex as covariates of no interest ; b: two data missing ; c: one data missing for each group ; ; d: ADHD Rating Scale-IV home version, parent's ratings.

Table 7: Demographic characteristics and brain volumes of participants: Never-medicated ADHD vs. Medicated ADHD vs. TD

Voxel-based morphometry

ADHD never-medicated versus TD children: when compared with TD children, never-medicated children with ADHD displayed decreased GM volume in the insula and in the middle temporal lobe (Table 8).

ADHD medicated versus TD children: Medicated children with ADHD exhibited increased GM volume in the middle frontal gyrus and in the precentral gyrus when compared with TD children (Table 8). In medicated children, there was no significant correlation between treatment duration and volumes in the middle frontal gyrus ($r = -.17$; $p = .45$) or in the precentral gyrus ($r = -.01$; $p = .95$).

ADHD medicated versus never-medicated children: When compared to the medicated children, the never-medicated children displayed increased GM volume in the middle frontal gyrus, and reduced GM volume in the putamen, the insula, the posterior lobe of the cerebellum and the middle temporal gyrus (Table 8). In medicated children, there was no significant correlation between treatment duration and volumes in the middle frontal gyrus ($r = -.28$; $p = .38$), the putamen (first coordinate: $r = .12$; $p = .63$; second coordinate: $r = -.15$; $p = .55$), the insula ($r = .05$; $p = .81$), the cerebellum ($r = -.14$; $p = .54$) or the middle temporal gyrus ($r = -.20$; $p = .39$).

Brain region	L/R	MNI Coordinates			k	Z – value
TD > Unmed. ADHD						
Insula	R	36	3	-12	54	4.08
Middle temporal gyrus	R	42	21	-41	43	3.79
(TD < Unmed. ADHD)						
TD > Med. ADHD						
Middle frontal gyrus	R	30	-3	63	87	3.64
Precentral gyrus	R	53	3	27	44	3.48
(TD < Med. ADHD)						
Med. ADHD > Unmed. ADHD						
Putamen	L	-32	-12	4	173	4.07
Insula	R	39	0	-20	130	3.95
Putamen	L	-30	-4	-8	73	3.86
Cerebellum, posterior gyrus	R	2	-70	-45	66	3.72
Middle temporal gyrus	R	35	23	-42	58	3.63
Med. ADHD < Unmed. ADHD						
Middle frontal gyrus	L	-32	41	30	39	3.63

Abbreviations: L/R – left/right; MNI- Montreal Neurological Institute; k- cluster size; Med., Medicated; Unmed., Unmedicated; TD, Typically Developing.

Table 8: Voxel-based morphometry analyses. Whole brain group differences, $p < .001$ uncorrected with an empirically determined extent threshold of 32 voxels

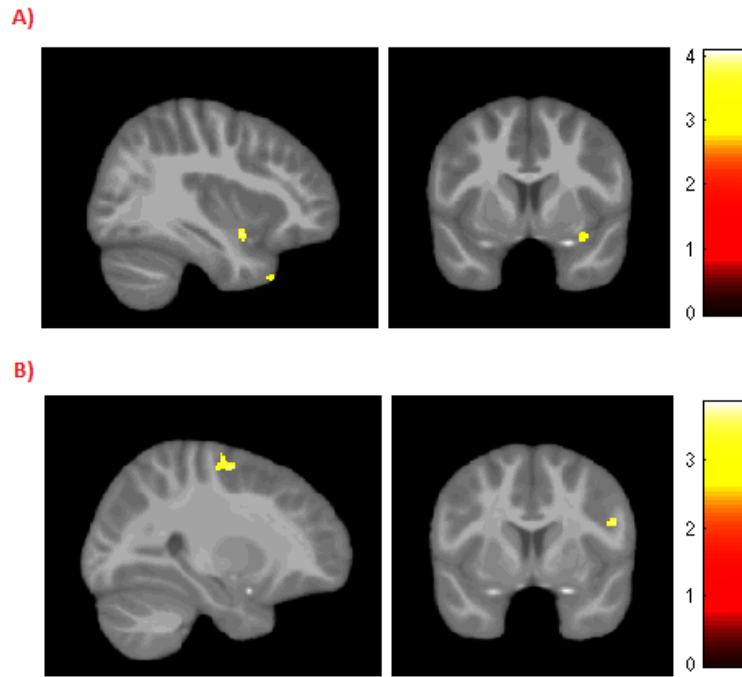


Figure 8: Statistical Parametric Maps (SPMs) showing foci of significantly reduced grey matter volume (sagittal and coronal views) among A) the never-medicated children with ADHD (n=33) relative to the TD children (n=24) in the insula and in the middle frontal gyrus, and B) the medicated children with ADHD (n=20) relative to the TD children (n=24) in the middle frontal gyrus and precentral gyrus.

ROI measurements

We found no significant difference between our three groups in any of the 6 *a priori* regions examined (Table3). In medicated children with ADHD, correlational analyses revealed a positive and significant correlation between treatment duration and GM volume of the left nucleus accumbens area ($r = .59$; $p = .008$; Table9; Figure9).

Brain region	TD		Med. ADHD		Unmed. ADHD		GLM results		Correlation results	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F test	adjusted p	r	p
Caudate L	3850.8	521.6	4062.9	718.1	4162.4	570.5	1.4	.25	.23	.334
Caudate R	3920.2	495.9	4135.7	663.2	4193.3	601.2	1.0	.37	.23	.344
Amygdala L	1725.4	229.4	1795.7	250.5	1754.4	271.9	0.7	.93	.38	.105
Amygdala R	1806.5	226.6	1967.7	257.6	1937.4	268.3	2.0	.14	.28	.237
Accumbens L	716.7	152	800.7	124.7	773.6	112.6	2.2	.11	.59	.008
Accumbens R	791.5	112.7	872.6	150.1	845.6	122.3	1.88	.16	.30	.206

Abbreviations: GLM, General Linear Model; L/R – left/right; MNI- Montreal Neurological Institute; k- cluster size; Med., Medicated; Unmed., Unmedicated; TD, Typically Developing. Volume is indicated in cubic millimeters. For GLM results, group differences between the 3 groups are reported as statistics. Individual subject values were covaried in a GLM to account for age and sex, yielding F and adjusted p-values. For Correlation results, correlations between GM volume and medication duration in medicated children with ADHD (n=20) are reported. P-values significant after applying a bonferroni correction are shown in bold.

Table 9: ROI measures of the caudate nucleus, the amygdala and the nucleus accumbens.

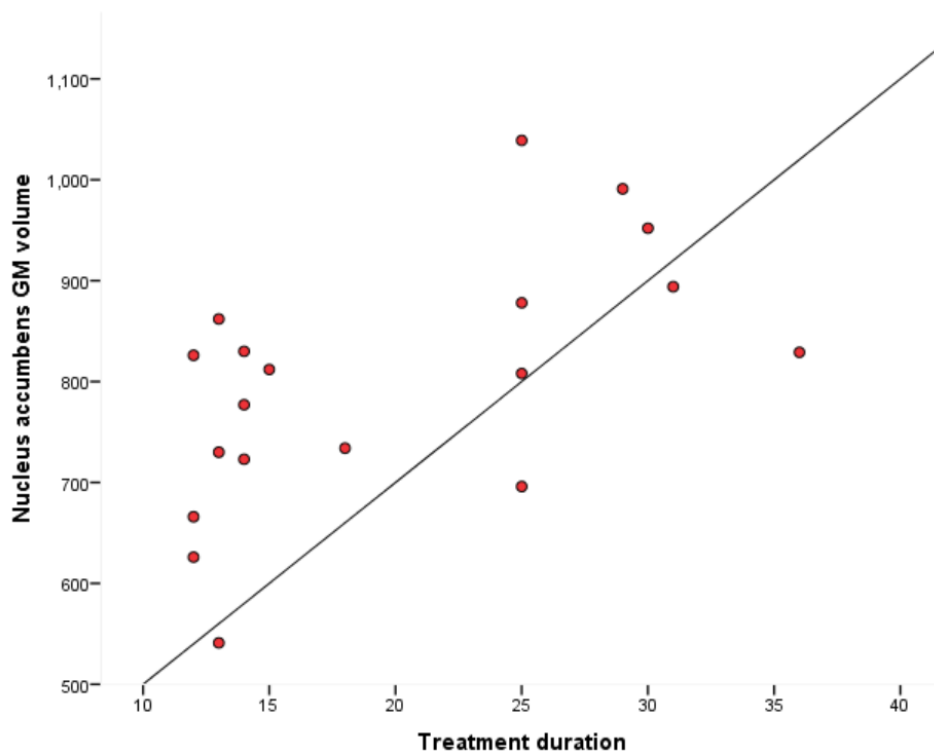


Figure 9: Medicated children with ADHD. Scatter plots showing the positive correlation between GM volume of the nucleus accumbens (in cubic millimeters) and duration of exposure to methylphenidate (in months). Abbreviations: GM, Grey matter.

Discussion

This sMRI study is the first to use VBM to directly compare GM volumes in medicated and never-medicated children with ADHD, and TD children. When compared to both medicated children with ADHD and TD children, never-medicated children with ADHD presented decreased GM volume in the insula and in the middle temporal gyrus. When compared to TD children, medicated children with ADHD exhibited decreased GM volume in the middle frontal gyrus and in the precentral gyrus. Differences in GM volume between medicated and never-medicated children with ADHD were also found in the putamen, cerebellum (Medicated > Never-Medicated) and middle frontal gyrus (Medicated < Never-Medicated). Finally, ROI analyses revealed a significant association between duration of treatment and GM volume of the left nucleus accumbens in medicated children with ADHD.

In this study, GM volume reductions were found in never-medicated children with ADHD in the insula and in the middle temporal gyrus when compared both with medicated children with ADHD and TD children. In past sMRI studies in ADHD relying on ROIs measurements, such a pattern of results was usually interpreted as suggesting a ‘normalizing’ effect of methylphenidate on GM volumes (Semrud-Clikeman et al., 2006; Bledsoe et al., 2009). This interpretation is questionable, for at least two reasons. First, ROI analysis relies solely on a single average measure for the structure of interest. This averaging may offer an overly simplistic view of complex local dynamics involving both increases and decreases in GM volume within the structure. Second, cross-sectional designs cannot control for non-treatment-related differences between medicated and never-medicated groups. Over the years, ADHD has proven to be an extremely heterogeneous disorder, involving multiple neural pathways (Villemonteix et al., 2014), which probably explains why findings from individual studies examining disorder-related structural deficits have been so inconsistent (Nakao et al., 2011). Therefore, never-medicated and medicated groups recruited in past cross-sectional studies might present on average with different neuropsychological and neurobiological characteristics, which is a confounding factor when examining treatment effects.

Here, VBM allowed us to investigate GM volume differences within brain structures, at the cluster level, which strengthens the interpretation of findings. Nevertheless, similarly to all previous sMRI studies of treatment effects on GM volumes in ADHD but two (Castellanos et al., 2002; Shaw et al., 2014), our design was both naturalistic and cross-sectional. For this reason, while our medicated and never-medicated groups both exhibited non-comorbid combined-type ADHD and did not differ in levels of symptom’s severity, they may still be

characterized on average by different disorder-related structural abnormalities. In this context, the relationship between group-comparison findings and treatment effects should be discussed carefully, based on the convergence of different levels of analysis.

The insula is known to be involved in the assessment of motivational and rewarding aspects of tasks, as well as in monitoring of task difficulty and performance (Ivanov et al., 2014). Interestingly, meta-analyses of functional MRI (fMRI) studies reported an altered functioning in this region in patients with ADHD during working memory, inhibition and attention tasks (Cortese et al., 2014), and found that psychostimulants most consistently increase insula and right inferior frontal gyrus activations during stop and time discrimination tasks (Rubia et al., 2014). Reductions of insular volume have also been reported in past sMRI studies in youths with ADHD (Lopez-Larson et al., 2012), though inconsistently (Filipek et al., 1997). Based on these findings, normalization of grey matter volumes in this region following chronic methylphenidate administration appears as a plausible treatment effect.

ADHD related- middle temporal lobe abnormalities have been reported in the past in one fMRI study during a divided attention task (Shafritz et al., 2004), but not consistently in meta-analyses (Cortese et al., 2014). Also, methylphenidate administration had no direct effect on ADHD-related hypoactivations in this brain region (Shafritz et al., 2004). Here, never-medicated children with ADHD presented decreased GM volume in the anterior end of the middle temporal lobe (Brodmann area 38, temporal pole) when compared to medicated children with ADHD and TD children. Reduced cortical thickness in the anterior temporal lobe has been reported in the past in adults with childhood ADHD at 33-year follow-up when compared with controls, with more pronounced cortical thinning in this region in adults with persistent ADHD when compared with the non-ADHD group (Proal et al., 2011). Interestingly, in the only previous sMRI study investigating treatment effects at the whole brain level, the anterior temporal lobe was the only region showing significant differences in cortical thickness between medicated and never-medicated children with ADHD (Shaw et al., 2006). Long considered as enigmatic, this part of the temporal lobe is thought to be a cortical convergence zone, binding highly processed perceptual inputs to visceral emotional responses (Proal et al., 2011). Structural abnormalities in the temporal pole may therefore partly underlie the abnormalities in emotional processing found in patients with ADHD (Villemonteix et al., 2014), and methylphenidate exposure may contribute to reduce disorder related- structural abnormalities in this brain region.

In the present study, decreased GM volumes were found in the middle frontal gyrus (brodmann area 6; premotor cortex) and in the precentral gyrus (brodmann area 9) in

medicated children with ADHD when compared with TD children. The premotor cortex is known to be involved in the planning of complex coordinated movements, and decreased grey matter volumes have been found in the past in this brain region in children with ADHD (Mostofsky et al., 2002). The precentral gyrus (B.A 9) is implicated in multiple executive functions, such as sustained attention, working memory and response inhibition (Suskauer et al., 2008). By blocking norepinephrine transporters, methylphenidate leads to increased extracellular catecholamine levels in frontal regions (Rubia et al., 2014). However, treatment-related changes in brain activation during cognitive tasks have usually been found in inferior frontal regions, as opposed to these middle frontal locations (Rubia et al., 2014). Therefore, previous literature provides no solid ground to relate these GM volume changes to treatment effects.

When considering these findings, one must note that no significant correlation between treatment duration and GM volumes were found in these four brain regions in medicated children with ADHD. Due to this lack of convergence between correlational analyses and between-group comparisons, we cannot firmly conclude that the significant between-group differences represent treatment effects, all the more so as our study is the first to directly investigate GM volume differences associated with exposure to methylphenidate in these brain regions. Findings should therefore be considered as preliminary until replicated in other VBM studies of medication's effects in ADHD.

In this study, ROI analyses were also used to improve detection of more diffuse structural alterations within brain structures of moderate size (Voormolen et al., 2009). This set of analyses yielded one significant finding: in medicated children with ADHD, GM volume of the left nucleus accumbens was positively associated with treatment duration. In the only previous study investigating methylphenidate effects on GM volume in the nucleus accumbens in children with ADHD, Hoekzema and colleagues reported an initial bilateral reduction in volume in this region, followed by a recovery of volume (Hoekzema et al., 2014). However, children participating in this study were all medicated for a maximum of one year. In our study, treatment durations all exceeded one year. Therefore, our findings suggest that longer treatment durations may be associated with increased GM volume in the nucleus accumbens, at least in the left part. This would be in line with previous studies reporting increases of the left nucleus accumbens volume following exposure to amphetamines, especially in young users (Jan et al., 2012). In rats, exposure to methylphenidate has also been shown to increase the density of dendritic spines of medium-sized spiny neurons in the nucleus accumbens (Kim et al., 2009). Finally, in the three-group comparison analysis, there

was a non-significant trend towards increased GM volume in the left nucleus accumbens in medicated children with ADHD when compared to both never-medicated children with ADHD and TD children (Table9). One can wonder whether longer treatment duration may yield a significant result for this contrast.

Considering the key role played by the nucleus accumbens in addiction (Volkow, 2012), methylphenidate-related potential structural changes in this region should be discussed in relation with substance abuse liability. Studies in rodents have shown that methylphenidate self-administration enhances the potency and reinforcing efficacy of amphetamine-related drugs in the nucleus accumbens (Calipari & Jones, 2014), suggesting that methylphenidate may change the dopamine system in a way that promotes future drug abuse. Nonetheless, development of sensitization and related behaviors depends on the nature of the treatment regimen, and it is not clear to what extent drug exposure paradigms in rodents mirror the long-term methylphenidate usage in children with ADHD (Kuczenski & Segal, 2005). Studies in non-human primates reported no significant association between chronic treatment with methylphenidate and vulnerability for cocaine addiction, and no medication-related effect on dopamine systems development (Volkow, 2012). In humans, most studies seem to find no or possibly protective effects of ADHD medication on substance abuse (Humphreys et al., 2013; Chang et al., 2014). However, two studies found an association between age of initiation of methylphenidate treatment and substance abuse, such as subjects with late initiation of stimulant medication (ages 8 to 12) displayed greater substance use (Mannuzza et al., 2008; Dalsgaard et al., 2014). In one of these studies, the association was found to be mediated by increasing rates of antisocial personality disorder diagnosis (Mannuzza et al., 2008).

Interestingly, increased grey matter volumes in the left nucleus accumbens have been reported in individuals displaying antisocial tendencies (Schiffer et al., 2011). Also, while individuals displaying antisocial tendencies have long been thought to exhibit abnormalities in reward processing, impulsive-antisocial traits have been found to predict dopamine release and reward anticipation-related neural activity in the nucleus accumbens in response to pharmacological and monetary reinforcers (Buckholz et al., 2010). Building on these lines of evidence, one can wonder whether methylphenidate related- structural modifications in the left nucleus accumbens may subtend abnormalities in reward processing in at least a subset of medicated children with ADHD. In line with this hypothesis, animal studies have reported abnormalities in reward processing in rodents following exposure to methylphenidate (Bolanos et al., 2003, Warren et al., 2012). However, another study in rodent suggested that structural alterations of the nucleus accumbens following methylphenidate exposure may act

as a protective factor against impulsive behavior (Leo et al., 2009). More structural and functional brain imaging studies examining long term effects of chronic exposure to methylphenidate in the nucleus accumbens are needed to clarify this issue.

Contrary to our hypothesis, we found no GM volume difference between never-medicated children with ADHD and TD children in the caudate nucleus or in the amygdala, nor treatment effects in these regions. ADHD is a highly heterogeneous condition: reduced GM volume in children with ADHD in the caudate nucleus are one of the most replicated findings in sMRI studies (Nakao et al., 2011; Frodl & Skohauska, 2012), but structural deficits in this region are not expected to be found in all subgroups of children with ADHD. Similarly, previous studies have been inconsistent regarding treatment effects. Only one meta-analysis reported medication-related structural changes in the amygdala (Frodl & Skohauska, 2012), and a recent longitudinal study reported no treatment effects in the caudate nucleus (Shaw et al., 2014).

Several methodological limitations should be noted. First, due to the exploratory nature of our study, we decided not to apply the most conservative statistical thresholding (i.e. Family Wise Error Rate correction for multiple comparisons) to our VBM results. Instead, results were considered significant at $p < 0.001$ uncorrected, using an empirically determined extent threshold (Nenadic et al., 2010). Second, in medicated children, duration of exposure to methylphenidate did not exceed four years. Longer exposure may be required to detect significant impact on brain structures. Third, GM volumes are only one among many indicators of brain development. Future studies should consider medication's effects over longer periods, using longitudinal designs and considering also other indicators such as structural connectivity. This study was also characterized by several strengths. First, the use of two complementary approaches (VBM and ROI measurements) allowed us to optimally investigate both diffuse and focal structural differences between groups (Voormolen et al., 2009). Second, our study included the second largest ADHD sample to date when compared with previous VBM studies. Third, one must note that all our children with ADHD had no comorbid psychiatric disorder. While this means that our sample was somewhat different from typical samples of referred children with ADHD showing high rates of comorbidity, it also means that children included in our study presented a 'purest' form of the disorder, possibly leading to a more homogeneous sample than those included in previous VBM studies.

In conclusion, in this cross-sectional study of methylphenidate's effects on GM volumes in ADHD, we report preliminary evidence of treatment-related GM volume

normalization in the insula and in the middle temporal gyrus, as well as potential neurodevelopmental deviations in the middle frontal and precentral gyri. However, due to the cross-sectional nature of our design, these findings should be considered as preliminary until replicated. We also document a significant association between medication history and GM volume in the left nucleus accumbens, a region known for its key role in reward-processing and addictions. Structural and functional effects of methylphenidate in this brain structure undoubtedly deserve further investigation. Despite a decade of research, knowledge about methylphenidate's long term effects remain scarce. More structural studies using both cross-sectional and longitudinal are needed to gather convergent information and inform public debates on this sensitive issue.

Discussion générale

1. Résumé des résultats des publications

Notre première étude était une revue de littérature consacrée au rôle de la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH. Dans cette revue, à rebours d'une théorisation antérieure proposée par Russell Barkley, nous soulignons l'importance de la contribution indépendante de la dysrégulation émotionnelle à la symptomatologie du trouble. Sur le plan cérébral, cette dysrégulation émotionnelle pourrait relever de mécanismes top-down défaillants, impliquant des régions de contrôle émotionnel telles que le cortex préfrontal latéral, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal ; ou alternativement d'une réactivité émotionnelle accrue (mécanisme bottom-up) liée à l'activité de l'amygdale.

Si certaines études d'imagerie structurelle ont reporté des altérations des structures impliquées dans la régulation émotionnelle chez des patients avec TDAH, leurs résultats n'ont pas été répliqués et ne ressortent pas dans les méta-analyses des corrélats structurels du trouble (Nakao et al., 2011 ; Frodl & Skokauskas, 2012). Il nous semble que ces faits doivent être interprétés à partir de l'hétérogénéité du TDAH (cf. Introduction Générale ; Partie 3, 3.), avec l'idée que seuls certains patients présenteront des altérations des régions impliquées dans la régulation émotionnelle, et que les échantillons recrutés d'une étude à l'autre peuvent différer, dans la mesure où recruter un échantillon de patients revient à effectuer un tirage aléatoire dans une population générale très hétérogène. De manière alternative, on pourrait supposer que les résultats des quelques études structurelles du TDAH impliquant des structures émotionnelles telles que l'amygdale représentent des faux positifs. Contre cette seconde interprétation toutefois, des études d'imagerie fonctionnelle du traitement émotionnel discutées dans notre revue de littérature mettent en évidence une moindre connectivité effective entre l'amygdale, le cortex préfrontal, l'hippocampe et le striatum ventral chez des patients avec TDAH, suggérant que les structures de ces régions pourraient également être altérées chez certains patients.

Dans notre deuxième étude, nous avons comparé les volumes de matière grise de garçons et filles avec TDAH et garçons et filles au développement normal dans le cerveau

entier à l'aide de la morphométrie voxel-à-voxel. C'était la seconde étude de morphométrie voxel-à-voxel à s'intéresser à l'effet du genre dans le TDAH, mais la première le faire dans un échantillon caractérisé par une fenêtre d'âge restreinte, en l'absence de comorbidités pouvant représenter des facteurs confondants, chez des patients n'ayant jamais été médiqués. Dans cette étude, nous reportons des résultats significatifs dans le cortex cingulaire antérieur rostral, le gyrus rectus et le cortex cingulaire postérieur, où les filles avec TDAH présentent des volumes accrus, tandis que les garçons avec TDAH présentent des volumes inférieurs, comparativement aux sujets sains. Bien qu'il soit délicat d'établir un lien entre altérations structurelles et déficits fonctionnels en l'absence de données corrélationnelles, nous suggérons que ces différences de structure liées au genre pourraient représenter des facteurs de risque différents pour le développement de troubles internalisés et externalisés chez les patients avec TDAH garçons et filles, et qu'elles contribueraient à une symptomatologie inattentive chez les filles, et hyperactive / impulsive chez les garçons.

Du fait de notre échantillon de taille limitée et de la nature exploratoire de ce travail, nous avons choisi un seuil de significativité qui n'est pas le plus conservateur (absence de correction pour comparaison multiple), en sélectionnant une limite inférieure pour la taille des clusters jugés significatifs. Bien que cette approche ait été appliquée à de nombreuses reprises dans la littérature, elle échange le risque de faux négatif associée à une correction pour comparaison multiple jugée conservatrice contre un risque accru de faux positif, ce qu'il faut reconnaître. Parmi les résultats reportés, on constate toutefois la présence d'un cluster très large de 922 voxels dans le cortex cingulaire antérieur, qui approchait de la significativité à un seuil de correction pour comparaison multiple ($p=.08$, correction Family-Wise Error), ayant donc de très faibles chances de représenter un faux positif.

Il est important de rappeler que du fait de l'hétérogénéité du trouble, ce n'est pas parce que cet échantillon de patients avec TDAH présente des altérations dans cette région que c'est le cas de tous les patients. Reste qu'il est possible que ces altérations représentent bien des tendances caractérisant de manière opposées filles et garçons avec TDAH. On peut regretter enfin l'absence de mesure dimensionnelle de la dysrégulation émotionnelle dans notre étude, qui nous aurait permis d'examiner d'éventuelles corrélations entre nos mesures des volumes cérébraux et cette symptomatologie.

Dans notre troisième étude, nous avons examiné pour la première fois l'influence du polymorphisme Val158Met du gène COMT sur les corrélats structurels du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, dans un échantillon de patients présentant un TDAH mixte non-

comorbide, comparés à des sujets sains, à l'aide de la morphométrie voxel-à-voxel. Dans cet échantillon, les sujets homozygotes pour l'allèle Val avec TDAH présentaient des volumes de matière grise supérieurs dans le noyau caudé gauche, tandis que les sujets avec TDAH porteurs d'un allèle Met étaient caractérisés par des volumes de matière grise moindres dans le cortex frontal inférieur droit, comparativement aux sujets sains. Une faiblesse de cette étude était la taille des échantillons, réduite car il est impossible de prévoir à l'avance le nombre de sujets obtenu par génotype, et qu'il a été nécessaire d'appareiller les groupes sur les critères démographiques. En dépit de ce faible échantillon, il faut souligner la cohérence des résultats de cette étude, entre les différents contrastes examinés (cf. Table 6), ainsi que la force du résultat dans le cortex frontal inférieur droit, significatif après correction pour comparaison multiple au niveau du cerveau entier, avec des volumes significativement et négativement corrélés à la symptomatologie hyperactive / impulsive des patients. Par ailleurs, les volumes dans cette région ou dans le noyau caudé étaient significativement corrélés au nombre d'allèles Val présentés par les patients (0, 1, ou 2), signe supplémentaire d'une influence propre au génotype dans ces régions. Ces résultats pourraient signifier une plus grande implication des déficits des fonctions exécutives chez les patients porteurs d'un allèle Met, tandis que les patients homozygotes pour l'allèle Val (précisément ceux à plus grand risque de développer un trouble des conduites), seraient caractérisés par des altérations spécifiques, à contre-courant de celles constatées le plus souvent dans le TDAH (la réduction du volume du noyau caudé étant l'un des résultats les plus répliqués en population pédiatrique).

Ces résultats doivent toutefois être répliqués, afin de s'assurer qu'ils s'étendent bien au-delà de l'échantillon en présence. Il est ici impossible de proposer une interprétation fonctionnelle définitive des volumes accrus du noyau caudé chez les patients porteurs d'un allèle Val comparativement aux sujets sains, tant le noyau caudé (et plus généralement le striatum) intervient dans une multitude de fonctions cognitives. Toutefois en faisant un rapprochement avec la littérature consacrée aux sujets présentant des dispositions antisociales, nous faisons l'hypothèse d'une influence de ces volumes sur le traitement des récompenses, sans être en mesure pour l'heure de proposer une hypothèse plus spécifique.

Enfin, notre quatrième étude était consacrée à la comparaison des volumes de matière grise d'enfants avec TDAH ayant été exposés au méthylphénidate, d'enfants avec TDAH n'ayant jamais été traités, et de sujets sains, en utilisant pour cela pour la première fois directement la morphométrie voxel-à-voxel. Pour ces analyses exploratoires, en particulier dans le cortex frontal, nous reportons des résultats non corrigés pour comparaison multiple,

avec toutefois une limite de taille de cluster, avec les mêmes risques que ceux mentionnés précédemment. Nous avons également obtenu une estimation du volume moyen de trois régions d'intérêt bilatéralement à l'aide d'une procédure de tracé automatisé : le noyau caudé, le nucleus accumbens et le putamen. Les forces de cette étude étaient les tailles d'échantillons, situés dans la fourchette haute des études de morphométrie voxel-à-voxel parues à ce jour dans le TDAH, la fenêtre d'âge restreinte, l'absence de comorbidités chez les sujets recrutés. Ces facteurs permettaient d'étudier l'effet potentiel du traitement de manière optimale dans le cadre d'un paradigme cross-sectionnel, et ce malgré les limitations inhérentes à ce type de paradigme (cf. Study 4, Discussion). Comparés aux sujets avec TDAH traités et aux sujets sains, les enfants avec TDAH non exposés au méthylphénidate présentaient des volumes de matière grise inférieurs dans l'insula et le pôle temporal. Comparés aux deux autres groupes, les patients avec TDAH traités présentaient des volumes de matière grise inférieurs dans le gyrus frontal moyen et le gyrus précentral. Enfin, nos analyses de régions d'intérêt mettent en évidence une corrélation positive entre durée d'exposition au méthylphénidate et volumes de matière grise dans le nucleus accumbens gauche, significative après correction pour comparaison multiple. Cette région ayant été impliquée dans le développement d'addictions, nous discutons de sa possible implication dans le devenir des patients traités en lien avec cette problématique.

Dans la mesure où certains points des résultats de ces études sont déjà examinés avec précision dans la discussion des articles, nous ne les avons pas tous réexaminés dans la discussion générale. Nous avons pris plutôt le parti de reprendre chaque article sous un angle donné ou à partir d'un résultat saillant, qui nous semblait mériter un approfondissement ou un enrichissement de la discussion proposée dans chaque article.

2. Rôle de la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH

Quelques mois après la publication de notre revue de littérature est parue une méta-analyse de Shaw et collaborateurs (2014) consacrée à la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH (Shaw et al., 2014), apportant un ensemble de données enrichissant la discussion de cette problématique. S'appuyant notamment sur une très large étude menée chez 5326 jeunes en population générale, reportant une labilité de l'humeur chez 38 % des patients avec TDAH, soit dix fois plus que le taux constaté en population normale (Stringaris et al., 2009), ces auteurs estiment que 24 à 50% des enfants avec TDAH présenteraient une dysrégulation émotionnelle.

S'intéressant aux aspects longitudinaux et au devenir à l'âge adulte, ils reportent que la présence de dysrégulation émotionnelle chez des enfants avec TDAH est associée quatre années plus tard à un nombre plus élevé de comorbidités, à une persistance du trouble, et un impact sur le fonctionnement social supérieur, comparativement à l'évolution de 98 enfants avec TDAH sans dysrégulation émotionnelle et de 204 enfants sans TDAH (Biederman et al., 2012).

A l'âge adulte, des études en population clinique récentes reportent des niveaux de dysrégulation émotionnelle élevé chez 34% à 70% des patients avec TDAH (Reimherr et al., 2005 ; Reimherr et al., 2007 ; Able et al., 2007 ; Barkley et al., 2010 ; Surman et al., 2013). Dans une étude cross-sectionnelle comparant des adultes avec un TDAH de l'enfance persistant et des adultes avec un TDAH en rémission, les 55 adultes au TDAH persistant présentaient de plus hauts niveaux de dysrégulation émotionnelle que les adultes au TDAH en rémission, bien que ces derniers présentent eux-mêmes des niveaux de dysrégulation émotionnelle significativement supérieurs à ceux d'adultes sans histoire de trouble. Shaw et collaborateurs interprètent ce résultat en termes de cohérence développementale, en soulignant qu'il est logique que la dysrégulation émotionnelle s'améliore lorsque le trouble s'améliore. On peut cependant émettre une autre hypothèse, qui est que les hauts niveaux de dysrégulation émotionnelle permettraient de repérer des sujets avec un TDAH plus persistant ou plus sévère, qui aurait tendance à ne pas se résorber à l'âge adulte. Cela serait cohérent avec les résultats de l'étude longitudinale de Biederman et collaborateurs citée précédemment, qui reportent des pronostics moins favorables chez les enfants avec TDAH présentant de la dysrégulation émotionnelle (2012).

Il est important de rappeler que cette dysrégulation n'est pas un trait dimensionnel s'exprimant uniquement dans le TDAH : à la jonction entre troubles externalisés et troubles internalisés, notamment à travers l'irritabilité, elle se rencontre dans de nombreux troubles (Achenbach & Rescorla, 2001). De ce fait, on peut se demander quelles sont les relations entre dysrégulation émotionnelle et TDAH. Shaw et collaborateurs proposent ainsi deux principaux modèles concurrents pour penser leurs relations. Dans le premier, la combinaison du TDAH et de la dysrégulation émotionnelle permet de repérer une entité spécifique, distincte, avec une étiologie neurocognitive et une trajectoire clinique propre. Dans le second, les symptômes du TDAH et la dysrégulation émotionnelle sont considérés comme des dimensions corrélées, sous-tendues par des déficits neurocognitifs qui à la fois se recouvrent et à la fois se distinguent, dans un cadre théorique insistant sur la multiplicité des chemins causaux impliqués dans le trouble (Castellanos et al., 2006).

Si cette distinction semble intéressante, il nous semble pour autant qu'elle est également problématique dans la mesure où ces auteurs confondent ou mettent sur le même plan différents niveaux de comparaison. Ainsi, on pourrait imaginer que symptômes du TDAH et dysrégulation émotionnelle soient effectivement des dimensions corrélées, sous-tendues par des déficits neurocognitifs à la fois communs et distincts, et qu'en même temps, la combinaison des deux types de symptomatologie désigne bel et bien un groupe de patient avec une trajectoire développementale spécifique (un plus grand risque de développer des comorbidités par exemple, un plus grand impact sur la sphère sociale, etc. comme suggéré par l'étude de Biederman et collaborateurs (2012)), qui gagne à être pensé comme une entité distincte. Il est donc important de distinguer ici la question des processus sous-jacents et la question de la pratique en clinique et même en recherche.

Dans une étude récente menée dans un large échantillon de 440 enfants de 7 à 11 ans (193 contrôles et 247 patients avec TDAH), Karalunas et collaborateurs (2013) se sont intéressés à la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH à partir d'une procédure empirique appelée détection de communauté. Cette méthodologie fondée sur la théorie des graphes part de la variance des données sans *a priori* en terme de modèle et identifie des groupes distincts à partir de données corrélationnelles (Karalunas et al., 2013). Pour mettre en œuvre cette catégorisation, les auteurs ont utilisé une mesure du tempérament qui fournit des indications liées à la régulation émotionnelle (colère/frustration, tristesse, peur/anxiété, etc.), le 'Temperament in middle childhood questionnaire', comprenant 16 sous-échelles. Lorsque tous les sujets étaient inclus dans l'analyse, la procédure de détection de communauté

distinguaient trois groupes différents. Le premier incluait 82% des sujets contrôles et 13% des patients avec TDAH, les second et troisième regroupaient ensemble 87% des sujets avec TDAH et seulement 18% des contrôles. Quand les contrôles et les TDAH étaient analysés séparément, il n'y avait pas de groupe qui émergeait parmi les contrôles, tandis que trois groupes émergeaient parmi les patients : le premier groupe, appelé par les auteurs 'TDAH modéré', se caractérisait par des niveaux d'hyperactivité et d'impulsivité supérieurs aux contrôles, sans autre atteinte. Ce groupe avait moins d'impulsivité, d'inhibition et de difficultés attentionnelles que les deux autres groupes. Le second groupe, appelé par les auteurs 'TDAH surgent' (débordant) présentait plus d'impulsivité que le premier, moins de timidité, plus de dominance et d'assertivité sociale, de hauts niveaux de recherche de plaisir, et une forte hyperactivité. Enfin, le troisième groupe avait des niveaux élevés d'impulsivité et des difficultés attentionnelles aussi importantes que le second, mais présentait également une émotionnalité négative supérieure aux deux autres, avec de hauts niveaux de colère, de peur, de tristesse, et une moindre capacité à apaiser ces émotions ('TDAH irritable'). Le modèle statistique suggérait une forte séparation entre les groupes.

A partir de cette catégorisation, les auteurs comparaient ensuite les trois groupes obtenus avec des mesures physiologiques et de l'imagerie cérébrale fonctionnelle à l'état de repos. Le second groupe se caractérisait alors spécifiquement par une activité sympathique élevée, une dysrégulation parasympathique dans la réponse aux émotions positives, et une connectivité fonctionnelle intrinsèque accrue entre l'amygdale et le cortex préfrontal antérieur. Le groupe irritable présentait une faible mobilisation du système sympathique face aux émotions négatives, un plus grand risque de développer des troubles comportementaux ou émotionnels comorbides à un an, et une plus faible connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et l'insula antérieure.

Travaillant sur une problématique similaire, Hulvershorn et collaborateurs (2013) ont examiné la connectivité fonctionnelle intrinsèque de l'amygdale chez des enfants diagnostiqués avec TDAH mixte et des sujets sains en imagerie fonctionnelle à l'état de repos (Hulvershorn et al., 2013). En plus de cette comparaison diagnostique classique, les auteurs ont obtenu des mesures de labilité émotionnelle par reports parentaux pour les enfants participants à l'étude. Dans un second temps, ils ont alors examiné les relations continues entre ces scores et la connectivité fonctionnelle intrinsèque de l'amygdale chez les patients avec TDAH (63 enfants avec TDAH), d'une part, et comparé d'autre part cette connectivité chez des patients avec TDAH avec hauts niveaux de labilité émotionnelle (n=18), patients avec TDAH avec faibles niveaux (n=20) et sujets sains (qui présentaient tous de faibles

niveaux, n=18) âgés de 6 à 13 ans. Parmi les résultats significatifs, de plus hauts niveaux de labilité émotionnelle étaient associés à connectivité fonctionnelle accrue entre la région rostrale du cortex cingulaire antérieur et l'amygdale gauche. Malgré un manque de puissance, le contraste entre TDAH avec hauts niveaux et contrôles donnait une différence avec une taille d'effet large pour la connectivité fonctionnelle entre ces deux régions, tandis qu'on ne retrouvait pas de différence entre les valeurs des contrôles et celles des sujets avec TDAH avec de faibles niveaux de dysrégulation émotionnelle.

Ces deux très belles études suggèrent donc que la dysrégulation émotionnelle représente une piste intéressante pour catégoriser les patients avec TDAH, et commencer ainsi à déconstruire l'hétérogénéité du trouble. Le pendant de cette démarche en imagerie structurelle est attendu, et sans doute à venir. Il est cependant possible et probable que la catégorie des patients avec TDAH et dysrégulation émotionnelle soit elle-même hétérogène, ce qui nécessitera peut-être à nouveau des différenciations ultérieures. On retrouve ici la question de la profondeur de l'hétérogénéité du TDAH, que nous n'avons pour l'heure pas de moyen d'évaluer.

3. Rôle du Cortex Cingulaire Antérieur rostral dans le TDAH

1- Le Cortex cingulaire antérieur : régions dorsales et régions ventrales

Dans notre étude consacrée aux interactions entre genre et diagnostic de TDAH, le résultat d'interaction le plus saillant était localisé dans le cortex cingulaire antérieur.

Partie frontale du gyrus cingulaire, classifiée comme faisant partie du gyrus limbique par Broca, le cortex cingulaire antérieur est une région aux fonctionnalités complexes, intégrant des informations sensorielles, motrices, cognitives et émotionnelles, et influençant l'activités d'autres régions cérébrales en modulant les réponses cognitives, motrices, endocrines et viscérales (Bush et al., 2000).

Sur la base d'une revue de littérature aussi impressionnante qu'influente de Bush et collaborateurs (2000), cette région était autrefois considérée comme séparée entre deux zones fonctionnellement distinctes, avec des régions caudales et dorsales qui seraient impliquées exclusivement dans des fonctions cognitives, et des régions rostrales et ventrales impliquées dans le traitement émotionnel (Bush et al., 2000 ; Figure 10).

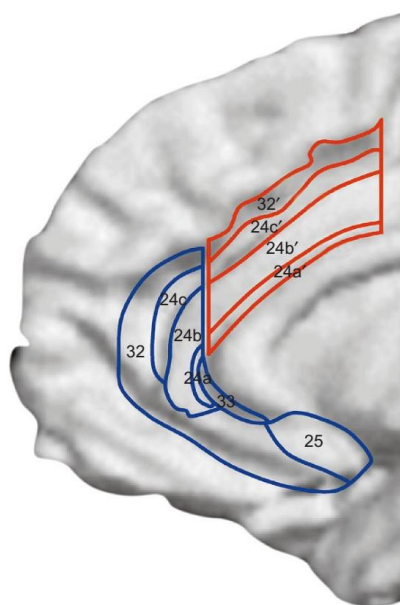


Figure 10 : Représentation schématique des aires cytoarchitecturales (numérotées) du cortex cingulaire antérieur.

Les aires de la division dite autrefois cognitive (dorsale-caudale) sont présentées en rouge, les aires de la division émotionnelle (rostrale-ventrale) en bleu. Réimprimé de Bush et al., 2000.

Cette distinction s'appuyait sur les données d'études d'imagerie cérébrale, ainsi que sur le constat d'une connectivité fonctionnelle différente d'une division à l'autre. La connectivité avec des régions de traitement émotionnel comme l'amygdale et l'hypothalamus est en effet forte dans la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur : (aires 24a, 24b, 24c, 25, 32, 33 ; parties pré-génuaire et sub-génuaire sur la Figure 11), A l'inverse, la connectivité avec les régions préfrontales et les régions prémotrices est marquée dans la division dite cognitive (zone dorsale antérieure et dorsale postérieure sur la Figure 11) ; mais absente de la partie ventrale (parties pré-génuaire et sub-génuaire).

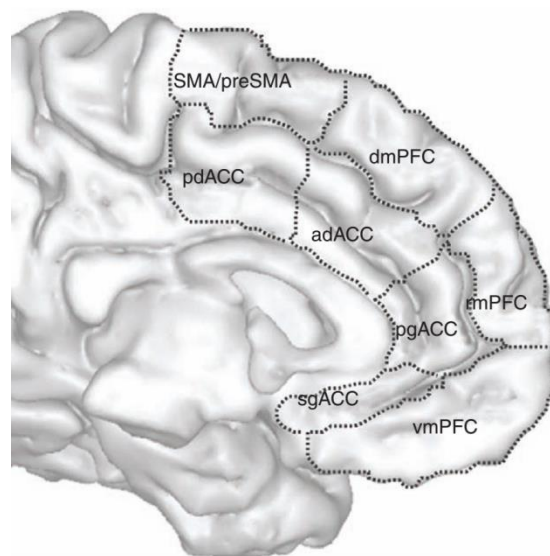


Figure 11: Parcellation of the Anterior Cingulate Cortex (ACC) and of the Medial Prefrontal Cortex (mPFC).

Abbreviations: sg, subgenual; pg, pregenual; vm, ventromedial; rm, rostromedial; dm, dorsomedial; ad, anterior dorsal; pd, posterior dorsal. Ventral ACC = SgACC + PgACC. Dorsal ACC = PdACC + AdACC. Reprinted from Etkin et al., 2011.

Cependant, depuis cette revue de littérature, les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle et de connectivité structurelle ont révélé une réalité plus complexe. En premier lieu, il a été montré que la section antérieure de la région dorsale avait également une connectivité structurelle importante avec des régions de traitement émotionnel comme l'amygdale ou l'hypothalamus. En second lieu, des études impliquant le traitement de stimuli émotionnels ont mis en évidence des activations significatives dans les régions dorsales. Si la

spécialisation de la partie rostrale-ventrale dans le traitement émotionnel semble donc toujours acceptée, la zone dorsale serait, elle, impliquée à la fois dans le traitement cognitif (tel que la détection d'erreurs) et dans des processus émotionnels (Etkin et al., 2011).

Dans une revue de littérature plus récente, Etkin et collaborateurs (2011) ont cherché quelle pouvait être la spécialisation des régions dorsales et rostrales-ventrales relativement au traitement émotionnelle. C'est la division dorsale du cortex cingulaire antérieure qui semble impliquée dans l'évaluation des stimuli pouvant représenter un danger (partie antérieure), et même dans la production de la peur (réponse anxieuse) ; et non la division ventrale. Cette dernière serait en revanche impliquée dans la régulation et donc l'extinction de la réponse de peur, notamment en faisant décroître les activations amygdaliennes. De même, la division dorsale semble être impliquée dans la détection de situation de conflit émotionnel (lorsque des stimuli émotionnels non pertinents gênent la réalisation d'une tâche), tandis que c'est la division ventrale qui intervient après coup pour promouvoir des réponses adaptatives à cette situation conflictuelle, en modulant à nouveau la réponse de l'amygdale. Il semble enfin également que cette division ventrale intervienne dans le contrôle volontaire de réponses émotionnelles (lorsqu'un sujet cherche par exemple à se distraire d'un stimulus suscitant de la peur pour réaliser une tâche concurrente), en modulant une fois encore la réponse amygdalienne.

La partie ventrale serait donc plutôt impliquée dans l'inhibition des réponses émotionnelles négatives, tandis que la partie dorsale serait impliquée dans l'évaluation des stimuli pertinents pour enclencher une réponse émotionnelle négative et dans la production même de cette réponse. Les émotions positives, qui peuvent permettre de réguler les négatives, sont également associées à des activations dans la division ventrale du cortex cingulaire antérieur (Etkin et al., 2011).

2- Implication du cortex cingulaire dans le TDAH

Dans le TDAH, des résultats de nombreuses études d'imagerie fonctionnelle (avec tâche ou à l'état de repos) et de tomographie par émission de positons impliquent le cortex cingulaire antérieur, mais dans sa division dorsale (Bush, 2011). Cette partie du cortex cingulaire antérieur joue un rôle critique pour des processus cognitifs et des processus attentionnels, tels que la détection de cibles, la détection d'erreurs, ou la sélection et inhibition

de réponse. Elle joue également un rôle clé dans la motivation en modulant le comportement par des ajustements réguliers au cours du temps, et en orientant le processus de décision par des feedbacks (Bush et al., 2011). Ainsi un ensemble de neurones de cette région anticipent et signalent les cibles pertinentes d'un point de vue motivationnel, indiquent la nouveauté, encodent les valeurs de récompense, signalent les erreurs, et influencent finalement les réponses motrices. Dans deux méta-analyses d'études fonctionnelles, la région dorsale du cortex cingulaire antérieur se trouvait parmi le nombre restreint de régions présentant des hypoactivations chez les patients avec TDAH relativement aux contrôles (Dickstein et al., 2006). A l'état de repos, des patterns de connectivité fonctionnelle altérée impliquant le cortex cingulaire antérieur ont également été reportés de manière répétée dans le TDAH (Tian et al., 2006 ; Castellanos et al., 2008 ; Sun et al., 2012).

L'implication de la partie ventrale du cortex cingulaire antérieur n'a, elle, pas été reportée dans ces études du TDAH, mais ce n'est peut-être pas étonnant dans la mesure où cette sous-région semble plutôt impliquée dans le traitement émotionnel, thématique qui commence tout juste à être étudiée dans ce trouble à l'aide de l'imagerie fonctionnelle. Dans leur méta-analyse, Shaw et collaborateurs (2014) font l'hypothèse que les études de régulation émotionnelle à venir mettront en évidence des hypoactivations chez les patients avec TDAH dans la division ventrale du TDAH (Shaw et al., 2014). Dans la seule étude d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos s'intéressant à ce jour à la dysrégulation émotionnelle dans le trouble, le cortex cingulaire antérieur ventral était bel et bien impliqué (cf. Discussion, 2. ; Hulvershorn et al., 2013).

D'un point de vue structurel, des études s'intéressant au cortex cingulaire antérieur dans le TDAH ont été menées chez l'adulte :

- Seidman et collaborateurs (2006), comparant 24 adultes avec TDAH et 18 contrôles (21 hommes, 21 femmes), reportent une réduction significative du cortex cingulaire antérieur droit chez les patients (Seidman et al., 2006).

- Biederman et collaborateurs (2008) ont comparé les volumes de matière grise de 31 patients avec un TDAH et un trouble bipolaire, 26 patients avec un TDAH, et 23 contrôles (32 hommes et 48 femmes), au moyen d'une procédure permettant de découper le néocortex en 48 unités, et le diagnostic de TDAH était associé à des volumes de matière grise moindres dans le cortex cingulaire antérieur droit (Biederman et al., 2008).

- Makris et collaborateurs (2010) ont mesuré le volume du cortex cingulaire antérieur chez 22 sujets contrôles, 13 adultes avec TDAH traités par médicament et 13 adultes avec TDAH non

traités. (25 hommes, 23 femmes). Les adultes avec TDAH traités présentaient des réductions de volume à droite, tandis que les adultes non traités présentaient des réductions de volume à gauche, comparativement aux sujets contrôles (Makris et al., 2010).

Du fait de la méthodologie choisie (mesure d'une région d'intérêt permettant d'obtenir seulement une estimation de volume en moyenne pour toute la région examinée), il est cependant impossible de savoir si ces réductions du volume global du cortex cingulaire antérieur sont liées à des atteintes dorsales ou ventrales.

Dans une méta-analyse des résultats des études de morphométrie voxel à voxel chez l'adulte, des réductions du volume du cortex cingulaire antérieur étaient également retrouvées chez les patients avec TDAH, dans la division dorsale du cortex cingulaire antérieur cependant (Frodl & Skokauskas, 2012).

Chez l'enfant, deux études de régions d'intérêt reportent des altérations de volume du cortex cingulaire antérieur :

- Semrud-Clikeman et collaborateurs (2006) ont comparé les volumes de matière grise du cortex cingulaire antérieur et du noyau caudé de 21 sujets sains, 16 patients avec TDAH traités et 14 patients non traités âgés de 9 à 15 ans, dans un échantillon composé pour sa majorité de garçons (36 garçons, 15 filles). Les patients avec TDAH non traités présentaient des diminutions du cortex cingulaire antérieur droit comparativement aux deux autres groupes (Semrud-Clikeman et al., 2006). Du fait de la méthodologie d'analyse, on ne peut savoir là aussi si la division ventrale ou dorsale est plus impliquée.

- Bledsoe et collaborateurs (2013) ont étudié l'épaisseur corticale des divisions ventrales et dorsales du cortex cingulaire antérieur chez 32 enfants avec TDAH et 15 enfants sains, dans un échantillon composé majoritairement de garçons (32 garçons, 15 filles). Ils reportent une diminution significative de l'épaisseur corticale de la division ventrale du cortex cingulaire antérieur, significativement corrélée aux reports de symptômes de TDAH des parents et des enseignants (Bledsoe et al., 2013 ; Figure 12).

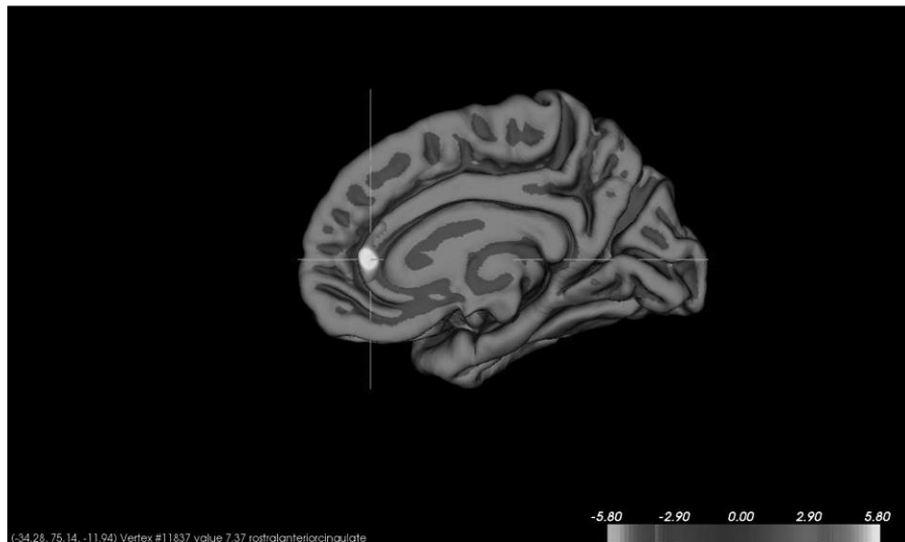


Figure 12: Locus de réduction significative de l'épaisseur corticale chez les enfants avec TDAH comparativement aux sujets sains.

Réimprimé de Bledsoe et al., 2013.

Dans notre étude, le cluster d'interaction était principalement localisé dans cette même région rostrale de la division ventrale du cortex cingulaire antérieur (B.A 24) (Figure 13).

De manière intéressante, il a été suggéré que les comportements antisociaux et agressifs des enfants avec des troubles externalisés (trouble oppositionnel avec provocation et trouble des conduites) seraient liés à des anomalies neurobiologiques dans des régions impliquées dans l'inhibition automatique ou le contrôle volontaire des émotions négatives (Cappadocia et al., 2009). Dans une méta-analyse de 8 études (deux structurelles, deux fonctionnelles) s'intéressant fonctionnement et structurellement au cortex cingulaire antérieur chez des enfants avec des troubles externalisés, Gavita et collaborateurs (2012) reportent des réductions structurelles localisées dans le cortex cingulaire antérieur ventral chez ces patients, sans différence significative dans le cortex cingulaire antérieur dorsal, ainsi que des activations réduites (Gavita et al., 2012). Dans cette méta-analyse, de nombreux participants des études sélectionnées présentaient également un diagnostic de TDAH, et une analyse de modération montrait que le cortex cingulaire antérieur était plus altéré chez les patients avec TDAH et trouble externalisé que chez les patients avec trouble externalisé mais sans TDAH. Toutes les études mentionnées s'intéressaient par ailleurs à des garçons exclusivement.

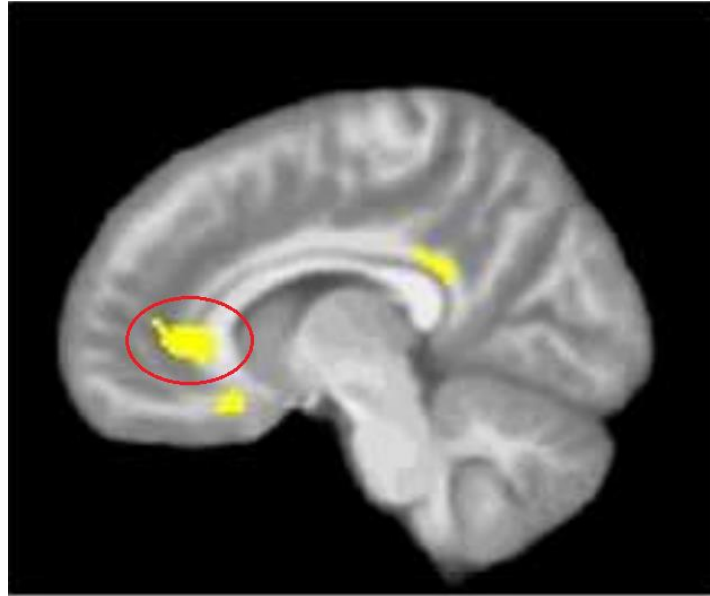


Figure 13: Région du cortex cingulaire antérieure présentant un effet d'interaction diagnostic X genre significatif dans notre étude comparant garçons et filles avec TDAH et garçons et filles sains (entourée en rouge).

Résumons :

- (1) On sait aujourd'hui que la dysrégulation émotionnelle peut contribuer de manière indépendante à la symptomatologie TDAH (Villemonteix et al., 2014).
- (2) Le cortex cingulaire antérieur ventral joue un rôle-clé dans la régulation émotionnelle automatique et consciente (Etkin et al., 2011).
- (3) Une étude d'imagerie structurale a lié des réductions de volume dans la partie rostrale du cortex cingulaire antérieur ventral à la symptomatologie TDAH dans un échantillon d'enfants majoritairement masculin (Bledsoe et al., 2013).
- (4) Les études d'imagerie fonctionnelle et structurale menées chez des garçons avec troubles externalisés reportent des altérations du cortex cingulaire antérieur ventral, mais non dorsal, avec une sévérité plus grande chez les garçons présentant un TDAH comorbide (Gavita et al., 2012).
- (5) Finalement, nous reportons un effet d'interaction entre genre et TDAH dans cette même région rostrale du cortex cingulaire antérieur ventral.

En s'appuyant sur l'ensemble de ces données, nous faisons l'hypothèse que des altérations des volumes de matière grise de la région rostrale du cortex cingulaire antérieur ventral contribuent à des déficits de la régulation émotionnelle chez des patients avec TDAH, déficits qui contribuent eux-mêmes à la symptomatologie inattentive, hyperactive et impulsive. Il faut souligner toutefois que le cortex cingulaire antérieur ventral ne faisait pas partie des régions de différence significative entre enfants avec TDAH et contrôle dans les résultats de méta-analyse des études de morphométrie voxel-à-voxel menées dans le cerveau entier (Nakao et al., 2011 ; Frodl & Skokauskas, 2012), ce qui montre une fois encore qu'il serait illusoire d'espérer retrouver de tels déficits chez la majorité des patients avec TDAH. En revanche, il est possible qu'une restriction à des groupes de patients avec TDAH présentant de la dysrégulation émotionnelle permette des identifications d'altérations structurelles plus cohérentes et systématiques dans cette région du cerveau.

3- Cortex cingulaire antérieur, dysrégulation émotionnelle, genre et TDAH

Rappelons que garçons et filles avec TDAH présentent des risques différents pour le développement d'une symptomatologie comorbide, avec prédominance de la symptomatologie externalisée chez les garçons, et prédominance de la symptomatologie internalisée chez les filles (Skogli et al., 2013).

Dans notre recherche, les garçons avec TDAH présentaient des volumes de matière grise inférieurs comparativement aux garçons contrôles dans la région ventrale du cortex cingulaire antérieur, tandis que les filles avec TDAH présentaient des volumes de matière grise supérieurs aux filles contrôles.

Les anomalies structurelles et fonctionnelles du cortex cingulaire antérieur ventral ont été liées à des troubles émotionnels tels que la dépression majeure (Drevets et al., 2008). Des moindres volumes de matière grise dans le cortex cingulaire antérieur droit sont également liés à de plus hauts niveaux d'agressivité chez les garçons (Boes et al., 2008), tandis que de plus larges volumes ont été corrélés à une disposition de tempérament pour la peur et la préoccupation anxieuse chez les deux genres (Pujol et al., 2002). Il faut souligner qu'un répertoire émotionnel limité (avec peu de sentiments de peurs ou d'anxiété) peut contribuer à une symptomatologie externalisée, l'enfant restreignant moins son comportement car craignant moins les conséquences de ses actes pour lui-même ou son entourage. Le comportement externalisé a ainsi été associé à l'absence de peur et de culpabilité (Frick &

Morris, 2004).

Sur cette base, nous proposons donc que des volumes de matière grise accrus chez les filles avec TDAH contribuent à une symptomatologie inattentive liée à une dysrégulation émotionnelle centrée sur la préoccupation anxieuse, tandis que des réductions de volumes de matière grise alimentent chez les garçons une symptomatologie hyperactive/impulsive, à travers des difficultés à réguler les émotions comme la colère et la frustration. Cependant, nous ne pouvons dépasser ici le niveau de l'hypothèse, dans la mesure où nous ne disposons pas de mesure de la symptomatologie de labilité émotionnelle chez nos patients. Par ailleurs, nous ne reportons pas de corrélation significative entre les volumes dans ces régions et la symptomatologie du TDAH, bien que la taille limitée de notre échantillon puisse être ici en cause.

Dans une étude récente, Dirlikov et collaborateurs (2015) ont comparé le volume, l'épaisseur corticale et la surface moyennes de régions frontales et du cortex cingulaire antérieur de 93 enfants avec TDAH (29 filles) et 133 enfants au développement normal (43 filles), en examinant d'éventuelles interactions entre le genre et le diagnostic. Ces auteurs ne reportent pas d'interaction significative, mais là encore du fait de la méthodologie employée seul le cortex cingulaire antérieur droit entier était examiné, ce qui peut masquer des effets internes à la structure. L'étude incluait par ailleurs de nombreux patients avec un trouble oppositionnel avec provocation, en plus grande proportion chez les filles (13 filles sur 29 ; 22 garçons sur 64), ce qui fausse à notre avis la comparaison du fait d'un échantillon de filles avec une prédominance de symptomatologie externalisée. Par ailleurs 70% des patients inclus dans cette étude étaient traités par méthylphénidate, alors qu'il se pourrait que ce traitement normalise des déviations structurelles dans le cortex cingulaire antérieur (Semrud-Clikeman et al., 2006). En accord avec nos résultats malgré tout, l'échantillon complet de TDAH (majoritairement masculin donc) présentait en tendance un cortex cingulaire antérieur de taille réduite relativement aux contrôles, et les garçons avec TDAH avaient une surface du cortex cingulaire antérieur droit réduite par rapport aux garçons contrôle, sans qu'on retrouve cette différence chez les filles. D'autres études sont donc requises pour vérifier notre hypothèse.

4. COMT Val158Met et le cortex préfrontal inférieur droit

1- Le cortex préfrontal inférieur droit, source de l'inhibition de réponse ?

Dans notre étude sur les effets de Val158Met sur les corrélats structurels du TDAH, notre résultat le plus saillant (significatif pour une correction pour comparaison multiple dans le cerveau entier) impliquait des déficits de volumes de matière grise dans le cortex inférieur frontal droit chez les enfants avec TDAH porteurs d'un allèle Met comparativement aux contrôles.

Le cortex préfrontal inférieur droit, portion du cortex préfrontal ventro-latéral, était considéré à la fin des années 2000 comme la source cérébrale des processus d'inhibition de réponse. L'inhibition de réponse peut être définie comme le processus par lequel une réponse dominante et routinière est annulée par un effort conscient, lorsqu'un indice aléatoire est détecté. Ce type de fonction est mise en œuvre dans des tâches bien connues telles que la Go/no-go task ou la Stop task (Rubia et al., 2003 ; Aron et al., 2004). Les études d'imagerie fonctionnelle ont montré que le signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin (BOLD) s'accroissait dans cette région au moment de l'inhibition motrice, comparativement à la situation de base de réponse routinière (Rubia et al., 2003 ; Aron et al., 2004). Les patients avec des lésions du cortex frontal inférieur présentent par ailleurs systématiquement des déficits aux tâches d'inhibition motrice (Aron et al., 2003). Sur la base de ces données, il a été suggéré que l'inhibition de réponse trouverait sa source dans le cortex inférieur droit exclusivement (Aron et al., 2004).

Contre cette interprétation devenue dominante, des auteurs ont souligné toutefois que cette région était impliquée dans une variété de tâches, certaines n'ayant pas de composante inhibitrice (Miller & Cohen, 2001 ; Hampshire et al., 2009). D'autres auteurs ont alors suggéré que le cortex préfrontal inférieur droit interviendrait dans les tâches de contrôle attentionnel (Shallice et al 2008 a et b), et plus précisément dans l'adaptation rapide permettant la réponse à des stimuli pertinent (Corbetta & Shulman, 2002) sans composante de réponse inhibitrice, tandis que les activations liées à l'inhibition seraient elles dépendantes de la tâche (Simmonds et al., 2008). Une étude d'imagerie fonctionnelle manipulant les conditions de Stop task confirme cette hypothèse, puisque le cortex inférieur frontal droit était activé à chaque fois qu'un indice saillant était présenté, que ce même indice invite à réaliser une inhibition de réponse ou non (Hampshire et al., 2010).

Les auteurs de cette recherche s'appuient sur les données de la littérature animale chez les primates non humains pour proposer une interprétation du rôle du cortex frontal inférieur droit dans le contrôle exécutif. Lorsque l'activité de neurones est enregistrée dans une région jugée équivalente chez les primates (le cortex préfrontal latéral droit), on observe un profil de réponse hautement adaptatif, avec une large proportion de neurones adaptant son profil de décharge aux stimuli pertinents pour l'action (Freedman et al., 2001 ; Everling et al., 2002 ; Duncan, 2001). Dans la mesure où de nombreuses régions cérébrales mettent en œuvre des processus d'inhibition locaux (Duncan, 2001), Hampshire et collaborateurs proposent que l'inhibition soit un processus secondaire qui ne soit en fait que le fruit d'une compétition entre deux réponses possibles. Ainsi, par exemple, dans le cas du traitement visuel, l'inhibition d'un objet lorsque l'attention est focalisée sur un autre serait un effet secondaire, une propriété émergente due à une compétition locale, alors même que ces objets sont soumis à des signaux top-down en provenance du cortex préfrontal inférieur droit. Ainsi, dans le cas de l'attention sélective dans un contexte de distraction, l'inhibition active d'un des objets non pertinents serait simplement obtenue par une focalisation attentionnelle supplémentaire sur l'objet pertinent alternatif (plutôt que par une inhibition *per se* de ce qui est distracteur). Sur le plan exécutif, de même, émettre la réponse motrice ou non tiendrait dans la compétition entre deux réponses en compétition, et focaliser l'attention sur l'une des deux options aurait tendance à inhiber secondairement l'autre. Si cette interprétation est intéressante, elle nous semble cependant également problématique, car il n'est pas certain qu'elle soit apte à rendre compte de l'aspect de l'inhibition qui intéressait à l'origine les créateurs de la Stop task : en effet, ce qui est crucial dans l'inhibition, ce n'est pas seulement la compétition entre deux réponses, c'est aussi l'arrêt d'une réponse en cours qui a déjà été lancée. Une fois que le message a été initié au niveau cérébral, s'ensuit une cascade de processus qui aboutit au mouvement moteur, à moins qu'il ne soit interrompu. Il y a donc bien lieu de penser qu'une région du cerveau déclenche l'ordre qui va stopper le processus enclenché.

Dans une étude d'imagerie fonctionnelle, Sharp et collaborateurs (2010) ont comparé les réseaux cérébraux impliqués dans la présentation de stimuli inattendus, et ceux impliqués dans les situations d'inhibition chez 26 sujets sains. La réussite dans l'inhibition était associée à des activations dans le cortex frontal inférieur droit et dans l'aire motrice pré-supplémentaire, mais seules les activations dans cette seconde région différenciaient l'inhibition motrice des situations de capture attentionnelle. Les auteurs en déduisent que l'inhibition motrice est spécifiquement associée à l'aire motrice pré-supplémentaire, et non au cortex préfrontal inférieur droit (Sharp et al., 2010).

Si le cortex frontal inférieur droit semble plutôt impliqué dans des aspects de contrôle attentionnel, il ne faut pas pour autant sous-estimer l'importance de l'implication de ces aspects attentionnels dans l'inhibition motrice. En effet, dans une étude de stimulation transcrânienne, la stimulation électrique du cortex frontal inférieur droit améliorait significativement la performance d'inhibition durant une Stop task, comparativement à la stimulation d'une région contrôle sans implication dans l'inhibition (Jacobson et al., 2011). Dans notre étude, chez les patients, de manière intéressante, les volumes du cortex frontal inférieur droit étaient significativement et négativement corrélés avec les reports parentaux d'hyperactivité et d'impulsivité, suggérant un lien direct entre cette structure et la symptomatologie de désinhibition motrice et comportementale. On peut alors supposer que la concentration attentionnelle sur la tâche en cours supportée par le cortex préfrontal inférieur droit permet d'améliorer le comportement d'inhibition. Plus généralement, dans l'environnement de vie, cette région pourrait supporter une attention sur les tâches en cours (l'enseignant par exemple) qui inhibe la production d'impulsions motrices ou de comportement associées à d'autres idéations ou d'autres actions possibles (se lever de classe, sortir, etc.). Plus ce contrôle attentionnel est défaillant, plus l'enfant serait caractérisé par des initiations de réponses motrices qu'il doit contrôler après coup de manière plus coûteuse, avec des manifestations visibles pour l'entourage (symptomatologie hyperactive).

2- Implication du cortex frontal inférieur droit dans le TDAH

Les sous-activations du cortex frontal inférieur bilatéral dans le contexte de tâches d'inhibition ou de contrôle cognitif font partie des résultats les plus saillants des études d'imagerie fonctionnelle du TDAH (Rubia et al., 2010), que ce soit lors de tâches d'inhibition motrice (Rubia et al., 1999 ; 2001 ; 2005 ; 2008 ; Pliszka et al., 2006) de flexibilité cognitive (Silk et al., 2005 ; Smith et al., 2006) ou d'autres types de tâche de contrôle cognitif (Dickstein et al., 2006). Ces sous-activations semblent également spécifiques aux enfants avec TDAH comparativement aux enfants avec un trouble des conduites (Rubia et al., 2008 ; 2009). D'un point de vue structurel cependant, des volumes de matière grise inférieurs dans le cortex préfrontal inférieur droit n'ont été reportés que dans deux études d'imagerie structurelle (Sowell et al., 2003; Durston et al., 2004), et ne font donc pas partie des résultats principaux de la littérature.

Pour autant, il faut souligner qu'il n'est pas aisé d'intégrer les résultats d'études

d'imagerie structurelle contrôlant pour les volumes cérébraux totaux des participants (la plupart des études publiées) et le résultat de Shaw et collaborateurs (2007) exposant un délai de maturation corticale général dans le TDAH. Les patients avec TDAH ont en effet en moyenne des volumes de matière grise totaux moins importants que les sujets sains, ce qui est confirmé par méta-analyse (Nakao et al., 2011). Par ailleurs, dans une étude chez 652 adultes avec de hauts niveaux d'éducation, le volume cérébral total était corrélé au nombre de symptômes d'inattention, hyperactivité et/ou impulsivité reportés par les participants (Hoogman et al., 2012). Dans cette mesure, il semble logique de supposer que des diminutions de volumes sont présentes chez les patients en tendance dans l'ensemble des régions cérébrales, et plus encore dans les régions frontales (Shaw et al., 2007), mais que ces altérations ne ressortent pas en général dans les études contrôlant pour le volume total des participants, puisque elles lui sont fortement corrélées. Cette question n'a pas vraiment été discutée à notre connaissance dans la littérature scientifique, les revues de littérature accolant souvent les résultats de ces diverses approches sans discuter cet écart méthodologique.

Quoi qu'il en soit, contrôlant comme les études antérieures pour les différences de volume total du cerveau entre participants, notre étude suggère que des altérations des volumes de matière grise du cortex frontal inférieur pourraient caractériser de manière plus prononcée les patients porteurs d'un allèle-Met. Pour autant, là encore, du fait de l'hétérogénéité du trouble, il faut sans doute se représenter ce résultat comme une tendance, et non comme une caractéristique qui devrait se retrouver chez tous les patients porteurs d'un allèle Met.

3- COMT, modulation dopaminergique et cortex préfrontal inférieur droit

On sait que le polymorphisme génétique Val158Met conduit à une diminution de l'activité enzymatique de COMT chez les porteurs de l'allèle Met. Son effet sur la cognition a été largement étudié, et l'allèle Met est associé à des performances de mémoire de travail supérieures, à un moins grand nombre d'erreurs de persévération et à un quotient intellectuel plus élevé (Barnett et al., 2008).

Les effets de la dopamine sur le fonctionnement cérébral sont supposés suivre une courbe en U inversée, telle que des excès ou des déficits dopaminergiques suscitent des performances cognitives plus faibles (Arnsten et al., 1997 ; Vijayraghavan et al. 2007). Les adultes porteurs de l'allèle Met sont supposés être plus proches du sommet de la courbe, tandis

que les porteurs de l'allèle Val manqueraient de disponibilité de dopamine (Mattay et al., 2003 ; Giakoumaki et al., 2008).

Il semblerait toutefois que la performance altérée lors de tâches de fonctionnement exécutif - avec de moindres activations dans le cortex latéral préfrontal - chez les porteurs de l'allèle Val aille de pair avec des capacités de régulation émotionnelle supérieures chez ce groupe génétique, qui présente en moyenne moins de troubles anxieux (Enoch et al., 2003 ; Olsson et al., 2005 ; 2007 ; Pooley et al., 2007), et moins de traits apparentés à l'anxiété (Stein et al., 2005 ; Reuter et al., 2005 ; Reuter et al., 2006 ; Lang et al., 2007). Il a été proposé que cet effet réciproque entre émotion et cognition reflète un 'trade-off' entre efficacité cognitive et résilience émotionnelle, qui maintiendrait chaque allèle dans la population de génération en génération, chaque variante conférant des avantages adaptatifs spécifiques, une hypothèse dite du 'warrior/worrier' (guerrier/préoccupé) (Goldman et al., 2005).

Confirmant cette hypothèse, dans une méta-analyse de 20 études d'imagerie cérébrale consacrées à l'influence du polymorphisme COMT Val158Met sur la cognition et le traitement émotionnel, Mier et collaborateurs (2010) reportent une association significative entre COMT et activations du cortex préfrontal avec une taille d'effet large, sans biais de publication, telle que les activations préfrontales étaient plus prononcées lors des tâches de cognition exécutive chez les porteurs de l'allèle Val (donnée interprétée comme le signe d'une moindre efficacité cérébrale), et plus prononcées dans le cas des paradigmes émotionnels chez les porteurs de l'allèle Met (avec des activations plus prononcées dans le cortex frontal inférieur droit chez eux notamment) (Mier et al., 2010). Chez l'adulte, une corrélation positive entre le nombre d'allèle Met et les activations dans le cortex frontal inférieur droit ont également été constatées dans un échantillon de 28 sujets sains dans une étude ultérieure lors d'une tâche de traitement émotionnel, confirmant encore cette tendance (Opmeer et al., 2013).

Le système dopaminergique connaît une maturation au cours de l'enfance et de l'adolescence, avec un ensemble d'études suggérant une diminution progressive des niveaux de dopamine de la puberté à l'âge adulte (Wahlstrom et al., 2007). Cette évolution pourrait affecter la position des porteurs des génotypes Val158Met sur la courbe en U inversée. Dans une étude comportementale (322 sujets) et d'imagerie cérébrale (81 sujets) ultérieure, chez des participants âgés de 6 à 20 ans, les capacités visuo-spatiales étaient meilleures chez les porteurs de l'allèle-Met à partir de 10 ans, et seuls les participants Val/Val voyaient leurs activations du cortex préfrontal inférieur droit augmenter après dix ans lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail visuo-spatiale (Dumontheil et al., 2011). Ces données sont une nouvelle fois cohérentes avec l'hypothèse soutenue par la méta-analyse de Mier et

collaborateurs (2010), tout en soulignant l'importance de la prise en considération des aspects développementaux.

Une étude récente d'imagerie fonctionnelle avec le paradigme Stop task menée dans un très large échantillon de 1133 adolescents révèle enfin une interaction entre genre et génotype, observée dans le cortex frontal inférieur et dans l'aire motrice pré-supplémentaire durant les essais ratées, et seulement dans cette seconde région durant les inhibitions réussies. Les individus porteurs de l'allèle Met présentaient des activations réduites comparativement aux autres phénotypes chez les garçons mais non chez les filles, impliquant là encore le polymorphisme dans la fonctionnalité du cortex frontal inférieur droit, mais cette fois précisément pour une tâche d'inhibition motrice (White et al., 2014).

Prises dans leur ensemble, ces résultats témoignent donc d'une modulation du fonctionnement préfrontal par Val158Met, avec un effet spécifique dans le cortex préfrontal inférieur droit lors de tâches de traitement émotionnel, accréditant la possibilité d'une modulation structurelle des volumes cérébraux de cette région par ce polymorphisme génétique. Toutefois il n'est pas aisé d'interpréter directement le résultat de notre étude qui implique une comparaison entre patients et contrôle. Ce résultat suggère en effet qu'un même polymorphisme génétique (Val158Met) aurait des effets différenciés d'une population à l'autre (puisque'il contribue à la présence de volumes de matière grise inférieurs chez les patients avec TDAH comparativement aux contrôles du même génotype). Pour expliquer un tel phénomène, il est nécessaire de faire l'hypothèse que des phénomènes génétiques ou épigénétiques complexes sont à l'œuvre, tels qu'un même génotype ait des effets différents sur les structures cérébrales et *in fine* sur le fonctionnement cognitif dans des environnements génétiques et épigénétiques différents. Cette réalité est probable dans la mesure où la place d'un individu sur la courbe en U inversée ne dépend pas que du polymorphisme Val158Met, mais bel et bien de multiples loci génétiques et effets ultérieurs lors du développement. La prise en considération de ces effets interactifs complexes dépasse de loin le cadre de notre étude, mais semble nécessaire si l'on veut mieux comprendre le genre d'effets d'interaction que notre étude met en évidence.

Du fait d'un échantillon insuffisant, nous n'avons pu observer si une modulation de l'effet du polymorphisme par le genre était présente dans notre échantillon. Si l'on prend en considération les données de l'étude de White et collaborateurs (2014) menée dans un très large échantillon, il faut admettre que le genre pourrait représenter un facteur confondant invalidant nos résultats, dans la mesure où les proportions de filles et de garçons présentes dans nos différents groupes génotypés différaient (bien que non significativement) (Table 5).

Au moment de la rédaction de notre étude, nous ne pensions pas que ce facteur puisse représenter un possible facteur confondant, mais avec ces données récentes en main, il faut reconnaître qu'il s'agit d'une des limites de notre étude.

5. L'insula comme site d'action du méthylphénidate

Les résultats de notre étude comparant les volumes de matière grise d'enfants avec TDAH traités par méthylphénidate, d'enfants n'ayant jamais été exposés au traitement et de sujets sains suggéraient une normalisation des volumes de matière grise dans un cluster de l'insula droite (comparaison cross-sectionnelle) chez les patients traités. Dans une méta-analyse de 14 études d'imagerie fonctionnelle de tâches d'inhibition motrice, de mémoire de travail et de discrimination temporelle, comparant le fonctionnement d'enfants avec TDAH après prise de méthylphénidate ou de placebo, l'insula et le cortex frontal inférieur étaient les deux régions où le traitement augmentait le plus les activations cérébrales (Rubia et al., 2014). Dans des études antérieures, cette région était également un site d'action du méthylphénidate lors de tâches d'inhibition de réponse (Epstein et al., 2007 ; Rubia et al., 2011 ; Cubillo et al., 2012), d'inhibition d'interférence (Rubia et al., 2011), ainsi que d'attention soutenue (Rubia et al., 2009).

De manière intéressante, dans une étude de morphométrie voxel-à-voxel chez 165 étudiants à l'université consommant occasionnellement des stimulants de type amphétamines (amphétamines, métamphétamines, méthylphénidate, MDMA), les participants avec une plus grande histoire d'usage présentaient des volumes de matière grise accrus dans l'insula (Mackey et al., 2014). Une revue de littérature antérieure reportait également des associations entre exposition aux psychostimulants et volumes dans l'insula dans plusieurs études (Mackey & Paulus, 2013).

L'insula est reconnue comme une région aux fonctionnalités complexes, intégrant des aspects motivationnels (détection de récompenses et de conflits) et des aspects cognitivo-perceptifs (détection d'erreur, perception intéroceptive de l'éveil autonome) (Seeley et al., 2007 ; Craig, 2009 ; Grabenhorst et al., 2011). Il est donc difficile de dire quelles seraient les conséquences fonctionnelles de changements structuraux liés au traitement.

Dans une étude d'imagerie fonctionnelle longitudinale avec une tâche attentionnelle, 9 garçons avec TDAH et 11 contrôles furent scannés deux fois à un an d'intervalle (Konrad et al., 2013). Les patients avec TDAH la première fois avant de commencer le traitement, puis après un an de traitement (mais après avoir arrêté de prendre leur médication durant une semaine). Dans cette étude, les enfants avec TDAH présentaient des réductions des activations dans l'insula à performance égale lors de la tâche attentionnelle après un an de traitement. Cette différence fût interprétée comme une réduction d'une activité cérébrale

compensatoire, liée à l'exposition au traitement. Dans une étude à l'âge adulte avec une tâche de traitement de récompense (avec choix de délai de remise de sommes variables) comparant 11 hommes avec un diagnostic de TDAH au cours de l'enfance ayant été traités par méthylphénidate, 12 hommes similaires mais n'ayant pas été traités et 12 contrôles, les patients non traités présentaient des hausses d'activations dans l'insula lors des pertes de récompense, non présentes dans les deux autres groupes (Stoy et al., 2011). Enfin, dans une étude chez 16 adultes sains scannés sous méthylphénidate ou placebo avec une tâche dite d'anticipation, conflit, récompense', le méthylphénidate était associé à une meilleure performance et a des activations moindres dans l'insula durant les essais avec récompense, interprétée comme une meilleure sensibilité aux gains, avec une hausse de la motivation et de l'effort (Ivanov et al., 2014).

Il est donc possible que des évolutions structurelles liées à l'exposition au traitement contribuent à un meilleur fonctionnement cérébral chez les patients traités, notamment sous des aspects motivationnels. Si l'insula fait partie des régions au fonctionnement altéré chez les patients avec TDAH d'après les résultats de la méta-analyse la plus complète des tâches de mémoire de travail, d'inhibition et des tâches attentionnelles (Cortese et al., 2014), elle semble moins impliquée dans le trouble d'un point de vue structurel, puisque seule une étude de région d'intérêt a reporté des altérations des volumes de matière grise dans cette région (Lopez-Larson et al., 2012). Toutefois on peut également imaginer que la présence d'une majorité de patients traités par psychostimulant dans la plupart des études antérieures ait empêché la détection d'altérations structurelles en réalité impliquées dans le trouble. D'autres études sont donc nécessaires pour conclure définitivement concernant l'effet du traitement sur les structures de cette région.

6. Voies actuelles en imagerie structurelle du TDAH

1- Apprentissage automatisé

Depuis une dizaine d'années, on assiste à la montée d'une ambition nouvelle dans la littérature scientifique consacrée aux troubles mentaux, qui s'appuie sur la méthodologie dite de l'apprentissage automatisé ('machine learning'). La finalité des programmes d'apprentissage automatisé est de produire des « machines » capables d'apprendre lorsqu'on leur fournit une base de données. En analysant des masses de données, ces dernières peuvent par exemple progressivement repérer quels sont les points de comparaisons qui permettent de distinguer un groupe d'un autre. Cet apprentissage se fait sur une base empirique, sous fournir à la machine de règles préalables. A la suite de cet apprentissage, lorsqu'on lui présente un sujet au statut inconnu (sain ou porteur d'un trouble mental dans le cas qui nous intéresse), la machine utilise ce qu'elle a préalablement repéré dans la base de données pour réaliser une prédiction concernant la catégorie d'appartenance de l'individu au statut incertain.

A l'été 2011, le consortium ADHD-200 Global Competition a mis à disposition du monde entier une base de données de 776 participants incluant pour chaque sujet un scan structurel, l'âge, le genre, le quotient intellectuel, un scan d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos, et une catégorisation (sujet sains, sujet diagnostiqué avec un TDAH mixte, sujet diagnostiqué avec un TDAH à prédominance inattentive). A partir de cette base d'entraînement, le consortium invitait les équipes de recherche participantes à développer des outils d'apprentissage automatisé pour catégoriser de nouveaux individus. Les groupes de recherche étaient ensuite confrontés à un même ensemble de données de 197 participants dont ils ignoraient le statut réel. Les équipes étaient ensuite classées en fonction de la précision de leurs prédictions diagnostiques.

Vingt et une équipes internationales se prêtèrent au jeu. Sur la base des données d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos et d'imagerie structurelle, la meilleure équipe (Université John Hopkins) parvint à une précision de 60.51%. Cependant et à la surprise générale, une équipe développa une méthodologie d'identification n'utilisant pas l'imagerie cérébrale, mais seulement l'âge, le sexe, le site de collecte des données, la main dominante (gaucher ou droitier), et les scores au quotient intellectuel. Avec ces données, elle parvint à faire mieux que toutes les équipes engagées dans la compétition, avec une précision de 62.52%. Ce résultat inattendu souligne l'importance de ces covariables, en laissant penser que ce que les autres équipes détectaient au niveau cérébral structurel et fonctionnel pourrait

n'était n'être que des corrélations de ces variables démographiques (Brown et al. 2012). Comme le rappelle par ailleurs l'équipe ayant mené cette recherche, en prenant le pari unilatéral de catégoriser les 197 sujets de l'échantillon comme sujets sains sans mener aucune analyse, on parviendrait déjà à une précision finale de 55%, ce qui montre que le gain en terme de précision diagnostique obtenu grâce à l'apprentissage automatisé reste malgré tout assez modeste (Brown et al., 2012). Cependant l'outil n'en est sans doute qu'à ses balbutiements.

Certaines études récentes reportent des précisions de classification plus grandes, mais dans des échantillons plus modestes, et avec seulement une catégorisation dichotomique (sujets avec TDAH vs. sujets sains, au lieu de la distinction entre sujets avec TDAH mixte, sujet avec TDAH inattentif, et sujet sain). Ainsi, utilisant seulement l'imagerie structurale (matière grise et matière blanche), Johnston et collaborateurs (2014) reportent une précision de 93% dans la différenciation entre sujets sains et sujets diagnostiqués avec un TDAH mixte. Dans cette étude, les régions d'intérêt les plus pertinentes, sélectionnées automatiquement par l'algorithme, se trouvaient être une région de matière blanche réduite dans le tronc cérébral, et une réduction de volume du pons chez les 34 garçons avec TDAH et les 34 contrôles retenus, soit des régions qui n'avaient jamais été mises en évidence lors d'études d'imagerie structurale antérieures (Johnston et al., 2014). Utilisant une procédure d'apprentissage automatisé optimisée sur des données d'imagerie structurale de 55 patients avec TDAH et 55 contrôles, avec l'extraction de 340 caractéristiques corticales, Peng et collaborateurs (2013) reportent une précision diagnostique de 90,18% , avec des différences entre les groupes dans le lobe frontal, le lobe temporal, le lobe occipital et l'insula (Peng et al., 2013).

Au regard des différences entre ces deux études, on peut se demander si cette démarche ne retombe pas sur les problématiques des études d'imagerie structurale classiques : si l'apprentissage automatisé est capable d'apprendre ce qui différencie un échantillon de patients avec TDAH et un échantillon de sujets sains, le fait que les régions pertinentes soient si différentes d'une étude à l'autre semble nous renvoyer à nouveau au problème de l'hétérogénéité du trouble. Comme le montrent les résultats du consortium ADHD-200, l'usage des fruits de cet apprentissage pour catégoriser de nouveaux sujets au statut inconnu donne ainsi encore des résultats modestes.

2- Application au niveau cérébral de la détection de communautés

Pour étudier l'hétérogénéité du TDAH, une des approches les plus prometteuses discutées dans ce doctorat nous semble être celle de Karalunas et collaborateurs (2013), qui ont utilisé une méthodologie de détection de communautés à partir de mesures de la dysrégulation émotionnelle pour mettre en évidence la présence de trois sous-groupes au sein du TDAH, décrits par les dénominations de TDAH débordant, TDAH modéré, et TDAH irritable (Karalunas et al., 2013). Une telle approche, appliquée ici à des données de questionnaire, peut également être appliquées à des données issues de l'imagerie cérébrale.

Dans la mesure où une partie au moins des patients avec TDAH semblent caractérisés par des anomalies dans le traitement des récompenses (Sonuga-Barke et al., 2010), Costa Dias et collaborateurs (2014) ont ainsi utilisé la détection de communautés avec des données d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos de 106 enfants avec ou sans TDAH de 7 à 12 ans, en s'intéressant à la connectivité fonctionnelle spontanée du nucleus accumbens, une région considérée comme centrale pour les processus de récompense. Dans cette étude, si le groupe des patients avec TDAH présentait en moyenne une connectivité altérée entre le réseau de mode par défaut et le nucleus accumbens comparativement au groupe de sujets sains, l'analyse de détection de communautés révélait la présence de trois sous-groupes aux caractéristiques différentes parmi les patients avec TDAH : un premier, caractérisé par cette connectivité altérée du nucleus accumbens avec le réseau de mode par défaut, un second, présentant une connectivité altérée avec des réseaux fronto-pariétaux, et un troisième avec une connectivité altérée avec le réseau cingulo-operculaire, un réseau spécialisé dans la maintenance de l'alerte tonique. De ces trois sous-groupes, seul le premier présentait des différences comportementales significatives lors d'une tâche de délai de récompense comparativement aux sujets sains. Sur la base de ce type d'études, on pourrait imaginer le recrutement international d'un échantillon massif de patients, bien caractérisés sur le plan neuropsychologique avec la passation des tâches expérimentales impliquées dans le TDAH, avec obtention de scans structurels et fonctionnels. On appliquerait alors la communauté de détection relativement aux différentes dimensions impliquées dans le TDAH (traitement des récompenses, régulation émotionnelles, perception du temps, contrôle attentionnel exécutif,...), pour faire émerger des sous-catégories pertinentes d'un point de vue neurobiologique et notamment structurel.

7. Conclusions

Dans ce doctorat s'intéressant aux corrélats neurobiologiques du TDAH et aux effets du méthylphénidate sur les structures cérébrales, nous avons présenté trois études expérimentales s'appuyant principalement sur la morphométrie voxel-à-voxel. A travers ces études, notre volonté était de dépasser certaines limitations caractéristiques de la littérature scientifique antérieure, telles que la présence de facteurs confondants, l'insuffisance d'échantillons de filles avec TDAH, ou encore l'absence d'études s'intéressant directement à l'influence du méthylphénidate sur les volumes de matière grise des régions frontales du cerveau.

Les résultats de ces études expérimentales nous ont conduit à proposer que des modifications des volumes de matière grise du cortex cingulaire antérieur ventral pourraient être impliquées dans les déficits de régulation émotionnelle des patients avec TDAH, avec des altérations opposées chez garçons et filles avec TDAH ; que des volumes de matière grise accrus seraient caractéristiques des patients avec TDAH homozygotes pour l'allèle Val du polymorphisme Val158met du gène COMT, ou encore que l'exposition au méthylphénidate aurait des effets sur les structures de l'insula, de régions temporales et du nucleus accumbens. Par nos deux premières études, nous avons également montré que des facteurs de risque pour le développement de troubles externalisés étaient associés à des altérations structurelles spécifiques chez les patients avec TDAH porteurs du risque.

En parallèle de ces études, nous avons proposé une réflexion approfondie sur l'hétérogénéité neurobiologique et neuropsychologique du TDAH, en nous intéressant notamment à l'influence de la dysrégulation émotionnelle dans le trouble. Au moment où nous débutions nos recherches, ces thématiques commençaient à s'imposer d'un point de vue théorique, mais ne trouvaient pas encore de pendant dans les recherches expérimentales d'imagerie structurelle et fonctionnelle. Plusieurs publications des trois dernières années montrent toutefois que la situation est en train de changer, à l'image de celles de Hulvershorn et collaborateurs (2013), Karalunas et collaborateurs (2014), ou encore Costa Dias et collaborateurs (2014), qui nous semblent nourries de préoccupations similaires à celles discutées dans ce doctorat.

Malgré nos efforts, il faut admettre que nos recherches expérimentales restaient ancrées dans leurs fondements dans une manière de faire science qui fût très largement celle des années 2000 : l'usage de paradigmes cross-sectionnels, l'absence de mesure longitudinale

et la présence d'échantillons de taille modeste sont autant de caractéristiques des recherches menées dans le cadre de laboratoires aux budgets nécessairement limités, en concurrence avec d'autres laboratoires pour subsister, avec la nécessité de se distinguer en publiant de manière isolée.

En avançant dans notre compréhension des enjeux inhérents à notre champ de recherche, à travers nos lectures d'auteurs tels que John Ioannidis, nous avons réalisé combien ces fondements limitaient la portée des conclusions que l'on peut tirer des études actuelles (Ioannidis, 2005 ; 2014). Alors que nous écrivons ces lignes, des initiatives récentes dans le champ des neurosciences semblent pourtant annoncer une ère nouvelle. Ainsi du Human Connectome Project, un programme de recherche associant de multiples laboratoires mondiaux dans un projet de production collaborative d'une banque de données en accès libre, comportant des données d'imagerie structurelle de la matière blanche, d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos, d'imagerie fonctionnelle lors de la réalisation de tâches et d'électro-encéphalographie de plus d'un millier de participants. Cet effort initial a pour finalité de montrer qu'il est possible de mener les recherches d'imagerie cérébrale autrement, à partir du recueil collaboratif et du partage de données pour des échantillons de grande taille finement caractérisés. Si ces initiatives sont suivies, ce sera le signe que notre champ de recherche a atteint un niveau de maturité suffisant pour initier de lui-même une révolution à la portée aussi immense qu'inconnue, et peut-être considérera-t-on dans vingt ans que les études d'imagerie cérébrale menées lors des deux dernières décennies représentaient les prémisses d'une véritable science, reposant sur des présupposés et une méthodologie étonnamment simplistes.

Cependant, comme nous espérons l'avoir montré de manière convaincante, augmenter considérablement la taille des échantillons de patients avec TDAH ne sera d'aucune utilité si l'on ne trouve pas dans le même temps la manière de pénétrer et d'explorer l'hétérogénéité qui caractérisera inévitablement ces échantillons massifs. Pour ce faire, la détection de communautés apparaît comme une formidable technologie, et il y a fort à parier que d'autres outils verront le jour dans les années à venir. La prise en considération de facteurs de pronostic tels que ceux étudiés dans le cadre de ce doctorat pourraient également s'avérer très utile. Face à la multiplication des moyens de sous-typier et de catégoriser des données croissant en complexité, la question de la capacité de l'esprit humain à saisir la complexité du réel qu'il découvre se posera sans doute bientôt avec acuité. Peut-être qu'il sera alors temps d'abandonner l'idée que l'homme puisse parvenir à se représenter les dynamiques à l'œuvre dans des entités aussi complexes que les troubles mentaux, et céder la main à des machines

qui construiront des modélisations complexes et réaliseront des prédictions pronostiques et thérapeutiques qui nous échappent.

Références

- Able, S. L., et al. (2007). "Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD." *Psychological Medicine* 37(1): 97-107.
- Aboitiz, F., et al. (2014). "Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks." *Frontiers in Psychology* 5.
- Ahrendts, J., et al. (2011). "Visual cortex abnormalities in adults with ADHD: A structural MRI study." *World Journal of Biological Psychiatry* 12(4): 260-270.
- Alexander, G. E., et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Annual Review of Neuroscience* VOL. 9: 357-381.
- Almeida, L. G., et al. (2010). "Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: A cross-sectional study." *Journal of Psychiatric Research* 44(16): 1214-1223.
- Almeida Montes, L. G., et al. (2010). "Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder." *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 35(4): 238-246.
- Amico, F., et al. (2011). "Anterior cingulate cortex gray matter abnormalities in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 191(1): 31-35.
- Anastopoulos, A. D., et al. (2011). "Self-regulation of emotion, functional impairment, and comorbidity among children with AD/HD." *Journal of attention disorders* 15(7): 583-592.
- Arnsten, A. F. T. (1997). "Catecholamine regulation of the prefrontal cortex." *Journal of Psychopharmacology* 11(2): 151-162.
- Arnsten, A. F. T. (2006). "Stimulants: Therapeutic actions in ADHD." *Neuropsychopharmacology* 31(11): 2376-2383.
- Aron, A. R. (2011). "From Reactive to Proactive and Selective Control: Developing a Richer Model for Stopping Inappropriate Responses." *Biological Psychiatry* 69(12): e55-e68.
- Aron, A. R., et al. (2003). "Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans." *Nature Neuroscience* 6(2): 115-116.
- Aron, A. R., et al. (2004). "Inhibition and the right inferior frontal cortex." *Trends in Cognitive Sciences* 8(4): 170-177.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (2000). "Voxel-based morphometry - The methods." *Neuroimage* 11(6): 805-821.

- Association, A. P. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd edition). Washington, DC.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th edition). Washington, DC.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. New York, NY, Oxford University Press.
- Balleine, B. W., et al. (2007). "The role of the dorsal striatum in reward and decision-making." *Journal of Neuroscience* 27(31): 8161-8165.
- Banaschewski, T., et al. (2006). "Long-acting medications for the hyperkinetic disorders - A systematic review and European treatment guideline." *European Child & Adolescent Psychiatry* 15(8): 476-495.
- Barbarelli, W. J., et al. (2006). "Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a population-based study." *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 27(1): 1-10.
- Barkley, R. A. (1997). *ADHD and the Nature of Self-Control*, New York, NY, Guilford Press.
- Barkley, R. A. and M. Fischer (2010). "The Unique Contribution of Emotional Impulsiveness to Impairment in Major Life Activities in Hyperactive Children as Adults." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49(5): 503-513.
- Barnes, A., et al. (2012). "No Association of COMT (Val158Met) Genotype with Brain Structure Differences between Men and Women." *Plos One* 7(3).
- Barnett, J. H., et al. (2008). "Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene val158/108Met polymorphism." *Biological Psychiatry* 64(2): 137-144.
- Batalla, A., et al. (2013). "P.4.013 Modulation of brain structure by catechol O-methyltransferase ValMet polymorphism in chronic cannabis users." *European Neuropsychopharmacology* 23, Supplement 1(0): S78-S79.
- Beauchaine, T. P., et al. (2010). "Comorbidity of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Early-Onset Conduct Disorder: Biological, Environmental, and Developmental Mechanisms." *Clinical Psychology-Science and Practice* 17(4): 327-336.
- Bedard, A.-C. V., et al. (2015). "Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 56(1): 40-48.
- Berger, I., et al. (2008). "Attitudes toward attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment: Parents' and children's perspectives." *Journal of Child Neurology* 23(9): 1036-1042.
- Berridge, C. W. and D. M. Devilbiss (2011). "Psychostimulants as Cognitive Enhancers: The Prefrontal Cortex, Catecholamines, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biological Psychiatry* 69(12): E101-E111.

Berridge, C. W., et al. (2006). "Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function." *Biological Psychiatry* 60(10): 1111-1120.

Bertocci, B., et al. (1991). "HUMAN CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE - CLONING AND EXPRESSION OF THE MEMBRANE-ASSOCIATED FORM." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(4): 1416-1420.

Bhutta, A. T., et al. (2002). "Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm - A meta-analysis." *Jama-Journal of the American Medical Association* 288(6): 728-737.

Biederman, J. (2005). "Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview." *Biological Psychiatry* 57(11): 1215-1220.

Biederman, J., et al. (1996). "Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: Results from a four-year prospective follow-up study." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35(3): 343-351.

Biederman, J. and S. V. Faraone (2002). "Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Journal of attention disorders* 6 Suppl 1: S7-16.

Biederman, J., et al. (1990). "FAMILY-GENETIC AND PSYCHOSOCIAL RISK-FACTORS IN DSM-III ATTENTION DEFICIT DISORDER." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 29(4): 526-533.

Biederman, J., et al. (1999). "Clinical correlates of ADHD in females: Findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38(8): 966-975.

Biederman, J., et al. (2008). "Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes." *Psychological Medicine* 38(7): 1045-1056.

Biederman, J., et al. (2012). "Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: prospective controlled study." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 8: 267-276.

Bilder, R. M., et al. (2004). "The catechol-O-methyltransferase polymorphism: Relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes." *Neuropsychopharmacology* 29(11): 1943-1961.

Bledsoe, J., et al. (2009). "A Magnetic Resonance Imaging Study of the Cerebellar Vermis in Chronically Treated and Treatment-Naïve Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Combined Type." *Biological Psychiatry* 65(7): 620-624.

Bledsoe, J. C., et al. (2011). "Neuroanatomical and Neuropsychological Correlates of the Cerebellum in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Combined Type." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 50(6): 593-601.

Bledsoe, J. C., et al. (2013). "Anterior Cingulate Cortex and Symptom Severity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Journal of Abnormal Psychology* 122(2): 558-565.

Booth, J. R., et al. (2007). "The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing." *Brain Research* 1133(1): 136-144.

Bourgeois, J. P. and P. Rakic (1993). "CHANGES OF SYNAPTIC DENSITY IN THE PRIMARY VISUAL-CORTEX OF THE MACAQUE MONKEY FROM FETAL TO ADULT STAGE." *Journal of Neuroscience* 13(7): 2801-2820.

Brant Zawadzki, M., et al. (1985). "BASIC PRINCIPLES OF MAGNETIC-RESONANCE IMAGING IN CEREBRAL-ISCHEMIA AND INITIAL CLINICAL-EXPERIENCE." *Neuroradiology* 27(6): 517-520.

Brieber, S., et al. (2007). "Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(12): 1251-1258.

Brown, M. R. G., et al. (2012). "ADHD-200 Global Competition: diagnosing ADHD using personal characteristic data can outperform resting state fMRI measurements." *Frontiers in systems neuroscience* 6: 69-69.

Broyd, S. J., et al. (2009). "Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33(3): 279-296.

Bush, G., et al. (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." *Trends in Cognitive Sciences* 4(6): 215-222.

Bush, G., et al. (2008). "Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task." *Archives of General Psychiatry* 65(1): 102-114.

Calzavara, R., et al. (2007). "Relationship between the corticostriatal terminals from areas 9 and 46, and those from area 8A, dorsal and rostral premotor cortex and area 24c: An anatomical substrate for cognition to action." *European Journal of Neuroscience* 26(7): 2005-2024.

Cao, X., et al. (2009). "Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder." *Brain Research* 1303: 195-206.

Cappadocia, M. C., et al. (2009). "Contextualizing the neurobiology of conduct disorder in an emotion dysregulation framework." *Clinical Psychology Review* 29(6): 506-518.

Carmona, S., et al. (2009). "Ventral Striatal Reductions Underpin Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biological Psychiatry* 66(10): 972-977.

Carmona, S., et al. (2005). "Global and regional gray matter reductions in ADHD: A voxel-based morphometric study." *Neuroscience Letters* 389(2): 88-93.

Carrey, N., et al. (2012). "Smaller volumes of caudate nuclei in prepubertal children with ADHD: Impact of age." *Journal of Psychiatric Research* 46(8): 1066-1072.

Caspi, A., et al. (2008). "A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Archives of General Psychiatry* 65(2): 203-210.

Castellanos, F. X., et al. (2001). "Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Archives of General Psychiatry* 58(3): 289-295.

Castellanos, F. X., et al. (2008). "Cingulate-precuneus interactions: A new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 63(3): 332-337.

Castellanos, F. X. and E. Proal (2012). "Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model." *Trends in Cognitive Sciences* 16(1): 17-26.

Castellanos, F. X., et al. (2006). "Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction." *Trends in Cognitive Sciences* 10(3): 117-123.

Castellanos, F. X., et al. (2005). "Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability." *Biological Psychiatry* 57(11): 1416-1423.

Chakos, M. H., et al. (1994). "INCREASE IN CAUDATE NUCLEI VOLUMES OF FIRST-EPISODE SCHIZOPHRENIC-PATIENTS TAKING ANTIPSYCHOTIC-DRUGS." *American Journal of Psychiatry* 151(10): 1430-1436.

Chambers, C. D., et al. (2009). "Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 33(5): 631-646.

Chang, C., et al. (2007). "Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory." *Neuroimage* 34(3): 1253-1269.

Chen, J. S., et al. (2004). "Functional analysis of genetic variation in catechol-o-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain." *American Journal of Human Genetics* 75(5): 807-821.

Clarke, A. R., et al. (2001). "Age and sex effects in the EEG: Differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Clinical Neurophysiology* 112(5): 815-826.

Clarke, A. R., et al. (2001). "Electroencephalogram differences in two subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Psychophysiology* 38(2): 212-221.

Coghill, D., et al. (2005). "Whither causal models in the neuroscience of ADHD?" *Developmental Science* 8(2): 105-114.

Coghill, D. and E. J. S. Sonuga-Barke (2012). "Annual Research Review: Categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders - implications of recent empirical study." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53(5): 469-489.

Coghill, D. R., et al. (2014). "Effects of Methylphenidate on Cognitive Functions in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from a Systematic Review and a Meta-Analysis." *Biological Psychiatry* 76(8): 603-615.

Cohen-Bendahan, C. C. C., et al. (2005). "Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29(2): 353-384.

Corbetta, M. and G. L. Shulman (2002). "Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain." *Nature Reviews Neuroscience* 3(3): 201-215.

Cortese, S., et al. (2009). "Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48(9): 894-908.

Costa Dias, T. G., et al. (2015). "Characterizing heterogeneity in children with and without ADHD based on reward system connectivity." *Developmental cognitive neuroscience* 11: 155-174.

Craddock, N., et al. (2006). "The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons." *Molecular Psychiatry* 11(5): 446-458.

Craig, A. D. (2009). "How do you feel - now? The anterior insula and human awareness." *Nature Reviews Neuroscience* 10(1): 59-70.

Craig, A. D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *New Perspectives on Neurobehavioral Evolution*. J. I. Johnson, H. P. Zeigler and P. R. Hof. 1225: 72-82.

Cubillo, A., et al. (2010). "Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching." *Journal of Psychiatric Research* 44(10): 629-639.

Cubillo, A., et al. (2012). "A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention." *Cortex* 48(2): 194-215.

Cubillo, A., et al. (2014). "Shared and Drug-Specific Effects of Atomoxetine and Methylphenidate on Inhibitory Brain Dysfunction in Medication-Naive ADHD Boys." *Cerebral Cortex* 24(1): 174-185.

Dale, A. M., et al. (1999). "Cortical surface-based analysis - I. Segmentation and surface reconstruction." *Neuroimage* 9(2): 179-194.

Dalen, L., et al. (2004). "Inhibitory deficits, delay aversion and preschool AD/HD: implications for the dual pathway model." *Neural plasticity* 11(1-2): 1-11.

Danckaerts, M., et al. (2010). "The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review." *European Child & Adolescent Psychiatry* 19(2): 83-105.

Del Campo, N., et al. (2011). "The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 69(12): e145-e157.

Depue, B. E., et al. (2010). "Behavioral performance predicts grey matter reductions in the right inferior frontal gyrus in young adults with combined type ADHD." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 182(3): 231-237.

Derbyshire, S. W. G., et al. (2002). "Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation." *Journal of Pain* 3(5): 401-411.

Deutsch, C. K., et al. (1990). "GENETIC LATENT STRUCTURE-ANALYSIS OF DYSMORPHOLOGY IN ATTENTION DEFICIT DISORDER." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 29(2): 189-194.

Devilbiss, D. M. and C. W. Berridge (2008). "Cognition-enhancing doses of methylphenidate preferentially increase prefrontal cortex neuronal responsiveness." *Biological Psychiatry* 64(7): 626-635.

Dibbets, P., et al. (2009). "Differences in feedback- and inhibition-related neural activity in adult ADHD." *Brain and Cognition* 70(1): 73-83.

Dickstein, S. G., et al. (2006). "The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47(10): 1051-1062.

Dodge, K. A. (2009). "Mechanisms of Gene-Environment Interaction Effects in the Development of Conduct Disorder." *Perspectives on Psychological Science* 4(4): 408-414.

Doyle, A. E., et al. (2005). "Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes." *Biological Psychiatry* 57(11): 1324-1335.

Draganski, B., et al. (2004). "Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training - Newly honed juggling skills show up as a transient feature on a brain-imaging scan." *Nature* 427(6972): 311-312.

Drevets, W. C., et al. (2008). "The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders." *CNS Spectrums* 13(8): 663-681.

Ducharme, S., et al. (2012). "Decreased Regional Cortical Thickness and Thinning Rate Are Associated With Inattention Symptoms in Healthy Children." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51(1): 18-27.

Ducharme, S., et al. (2011). "Right Anterior Cingulate Cortical Thickness and Bilateral Striatal Volume Correlate with Child Behavior Checklist Aggressive Behavior Scores in Healthy Children." *Biological Psychiatry* 70(3): 283-290.

Dumontheil, I., et al. (2011). "Influence of the COMT Genotype on Working Memory and Brain Activity Changes During Development." *Biological Psychiatry* 70(3): 222-229.

Duncan, J. (2001). "An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex." *Nature Reviews Neuroscience* 2(11): 820-829.

Durston, S. (2003). "A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies?" *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 9(3): 184-195.

Durston, S., et al. (2005). "Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls." *Molecular Psychiatry* 10(7): 678-685.

Durston, S., et al. (2004). "Magnetic Resonance Imaging of Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Unaffected Siblings." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 43(3): 332-340.

Eaton, N. R., et al. (2012). "An Invariant Dimensional Liability Model of Gender Differences in Mental Disorder Prevalence: Evidence From a National Sample." *Journal of Abnormal Psychology* 121(1): 282-288.

Egeland, M., et al. (2012). "Pharmacological or genetic blockade of the dopamine D3 receptor increases cell proliferation in the hippocampus of adult mice." *Journal of Neurochemistry* 123(5): 811-823.

Ehrlich, S., et al. (2010). "The COMT Val108/158Met polymorphism and medial temporal lobe volumetry in patients with schizophrenia and healthy adults." *Neuroimage* 53(3): 992-1000.

Ellison-Wright, I., et al. (2008). "Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis." *Bmc Psychiatry* 8.

Endicott, J. and R. L. Spitzer (1978). "A diagnostic interview. The schedule for affective disorders and schizophrenia." *Archives of General Psychiatry* 35(7): 837-844.

Enoch, M. A., et al. (2003). "Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism." *Psychiatric Genetics* 13(1): 33-41.

Epstein, J. N., et al. (2007). "ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(9): 899-913.

Ernst, M., et al. (1994). "Reduced brain metabolism in hyperactive girls." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33(6): 858-868.

Etkin, A., et al. (2011). "Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex." *Trends in Cognitive Sciences* 15(2): 85-93.

Everling, S., et al. (2002). "Filtering of neural signals by focused attention in the monkey prefrontal cortex." *Nature Neuroscience* 5(7): 671-676.

Famularo, R., et al. (1992). "PSYCHIATRIC DIAGNOSES OF MALTREATED CHILDREN - PRELIMINARY FINDINGS." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 31(5): 863-867.

Faraone, S. V., et al. (1992). "SEGREGATION ANALYSIS OF ATTENTION-DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER." *Psychiatric Genetics* 2(4): 257-275.

Faraone, S. V., et al. (2000). "Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Psychiatry* 157(7): 1077-1083.

Faraone, S. V., et al. (2000). "Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: Evidence for a familial subtype." *Biological Psychiatry* 48(1): 21-29.

- Faraone, S. V. and J. Buitelaar (2010). "Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis." *European Child & Adolescent Psychiatry* 19(4): 353-364.
- Fassbender, C., et al. (2009). "A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD." *Brain Research* 1273: 114-128.
- Fernandez-Jaen, A., et al. (2014). "Cortical thinning of temporal pole and orbitofrontal cortex in medication-naïve children and adolescents with ADHD." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 224(1): 8-13.
- Fischl, B. and A. M. Dale (2000). "Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(20): 11050-11055.
- Fox, M. D., et al. (2006). "Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses." *Nature Neuroscience* 9(1): 23-25.
- Fransson, P. (2006). "How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations." *Neuropsychologia* 44(14): 2836-2845.
- Frazier, T. W., et al. (2007). "The latent structure of attention-deficit/hyperactivity disorder in a clinic-referred sample." *Neuropsychology* 21(1): 45-64.
- Freedman, D. J., et al. (2001). "Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex." *Science* 291(5502): 312-316.
- Frick, P. J. and A. S. Morris (2004). "Temperament and developmental pathways to conduct problems." *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 33(1): 54-68.
- Frodl, T. and N. Skokauskas (2012). "Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125(2): 114-126.
- Frodl, T., et al. (2010). "Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 121(2): 111-118.
- Fusar-Poli, P., et al. (2012). "Striatal Dopamine Transporter Alterations in ADHD: Pathophysiology or Adaptation to Psychostimulants? A Meta-Analysis." *American Journal of Psychiatry* 169(3): 264-272.
- Fuster, J. M. (1988). *Prefrontal Cortex*, Springer.
- Garnock-Jones, K. P. and G. M. Keating (2009). "Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents." *Paediatric drugs* 11(3): 203-226.
- Garrett, A., et al. (2008). "Neuroanatomical Abnormalities in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 47(11): 1321-1328.

- Gaub, M. and C. L. Carlson (1997). "Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36(8): 1036-1045.
- Gavita, O. A., et al. (2012). "Anterior cingulate cortex findings in child disruptive behavior disorders. A meta-analysis." *Aggression and Violent Behavior* 17(6): 507-513.
- Genovese, C. R., et al. (2002). "Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate." *Neuroimage* 15(4): 870-878.
- Giakoumaki, S. G., et al. (2008). "Improvement of Prepulse Inhibition and Executive Function by the COMT Inhibitor Tolcapone Depends on COMT Val(158)Met Polymorphism." *Neuropsychopharmacology* 33(13): 3058-3068.
- Giedd, J. N. and J. L. Rapoport (2010). "Structural MRI of Pediatric Brain Development: What Have We Learned and Where Are We Going?" *Neuron* 67(5): 728-734.
- Giedd, J. N., et al. (2007). "Structural brain magnetic resonance imaging of pediatric twins." *Human Brain Mapping* 28(6): 474-481.
- Gizer, I. R., et al. (2009). "Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review." *Human Genetics* 126(1): 51-90.
- Glenn, A. L., et al. (2010). "Increased Volume of the Striatum in Psychopathic Individuals." *Biological Psychiatry* 67(1): 52-58.
- Glenn, A. L. and Y. L. Yang (2012). "The Potential Role of the Striatum in Antisocial Behavior and Psychopathy." *Biological Psychiatry* 72(10): 817-822.
- Glover, V. (2011). "Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52(4): 356-367.
- Gogos, J. A., et al. (1998). "Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(17): 9991-9996.
- Goldman, D., et al. (2005). "The genetics of addictions: Uncovering the genes." *Nature Reviews Genetics* 6(7): 521-532.
- Goldman, D., et al. (2009). "The role of COMT Val158Met in cognition." *Biological Psychiatry* 65(1): 432-439.
- Gonon, F. (2009). "The dopaminergic hypothesis of attention-deficit/hyperactivity disorder needs re-examining." *Trends in Neurosciences* 32(1): 2-8.
- Good, C. D., et al. (2001). "Computational neuroanatomy: New perspectives for neuroradiology." *Revue Neurologique* 157(8-9 I): 797-805.
- Grabenhorst, F. and E. T. Rolls (2011). "Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex." *Trends in Cognitive Sciences* 15(2): 56-67.
- Grahn, J. A., et al. (2008). "The cognitive functions of the caudate nucleus." *Progress in Neurobiology* 86(3): 141-155.

Grizenko, N., et al. (2008). "Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD." *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 33(1): 10-16.

Gusnard, D. A. (2005). "Being a self: Considerations from functional imaging." *Consciousness and Cognition* 14(4): 679-697.

Gusnard, D. A., et al. (2001). "Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98(7): 4259-4264.

Haber, S. N. (2003). "The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks." *Journal of Chemical Neuroanatomy* 26(4): 317-330.

Hajek, T., et al. (2013). "Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders –Combined voxel based and cognitive performance meta-analysis." *Journal of Psychiatric Research* 47(12): 1955-1966.

Hampshire, A., et al. (2010). "The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control." *Neuroimage* 50(3): 1313-1319.

Hampshire, A., et al. (2009). "Selective tuning of the right inferior frontal gyrus during target detection." *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience* 9(1): 103-112.

Hamshire, M. L., et al. (2013). "High Loading of Polygenic Risk for ADHD in Children With Comorbid Aggression." *American Journal of Psychiatry* 170(8): 909-916.

Hannestad, J., et al. (2010). "Clinically Relevant Doses of Methylphenidate Significantly Occupy Norepinephrine Transporters in Humans In Vivo." *Biological Psychiatry* 68(9): 854-860.

Hart, H., et al. (2013). "Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects." *Jama Psychiatry* 70(2): 185-198.

Haruno, M. and M. Kawato (2006). "Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning." *Journal of Neurophysiology* 95(2): 948-959.

Harvey, W. J., et al. (2007). "Fundamental movement skills and children with attention-deficit hyperactivity disorder: Peer comparisons and stimulant effects." *Journal of Abnormal Child Psychology* 35(5): 871-882.

Haslam, N., et al. (2006). "The latent structure of attention-deficit/hyperactivity disorder: a taxometric analysis." *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 40(8): 639-647.

Heal, D. J., et al. (2009). "The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety." *Neuropharmacology* 57(7-8): 608-618.

Hegerl, U. and T. Hensch (2014). "The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 44: 45-57.

Hegerl, U., et al. (2010). "Mania and attention-deficit/hyperactivity disorder: common symptomatology, common pathophysiology and common treatment?" *Current Opinion in Psychiatry* 23(1): 1-7.

Hendee, W. R. and C. J. Morgan (1984). "MAGNETIC-RESONANCE IMAGING .1. PHYSICAL PRINCIPLES." *Western Journal of Medicine* 141(4): 491-500.

Hermens, D. F., et al. (2004). "Sex differences in adult ADHD: A double dissociation in brain activity and autonomic arousal." *Biological Psychology* 66(3): 221-233.

Hesslinger, B., et al. (2002). "Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder." *Neuroscience Letters* 328(3): 319-321.

Hinshaw, S. P., et al. (2006). "Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into adolescence: Evidence for continuing cross-domain impairment." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 74(3): 489-499.

Hodgson, K., et al. (2014). "Nonpharmacological Treatments for ADHD A Meta-Analytic Review." *Journal of attention disorders* 18(4): 275-282.

Hoekzema, E., et al. (2014). "An Independent Components and Functional Connectivity Analysis of Resting State fMRI Data Points to Neural Network Dysregulation in Adult ADHD." *Human Brain Mapping* 35(4): 1261-1272.

Hoekzema, E., et al. (2012). "Laminar Thickness Alterations in the Fronto-Parietal Cortical Mantle of Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Plos One* 7(12).

Hofman, M. A. (1985). "SIZE AND SHAPE OF THE CEREBRAL-CORTEX IN MAMMALS .1. THE CORTICAL SURFACE." *Brain Behavior and Evolution* 27(1): 28-40.

Holt, D. J., et al. (1997). "Neurochemical architecture of the human striatum." *Journal of Comparative Neurology* 384(1): 1-25.

Honea, R., et al. (2009). "Impact of interacting functional variants in COMT on regional gray matter volume in human brain." *Neuroimage* 45(1): 44-51.

Hoogman, M., et al. (2012). "Current Self-Reported Symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Are Associated with Total Brain Volume in Healthy Adults." *Plos One* 7(2).

Hoza, B., et al. (2005). "Peer-assessed outcomes in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder." *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 34(1): 74-86.

Hulvershorn, L. A., et al. (2014). "Abnormal Amygdala Functional Connectivity Associated With Emotional Lability in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 53(3): 351-361.

Huttenlocher, P. R. and A. S. Dabholkar (1997). "Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex." *Journal of Comparative Neurology* 387(2): 167-178.

- Hutton, C., et al. (2008). "Voxel-based cortical thickness measurements in MRI." *Neuroimage* 40(4): 1701-1710.
- Ichikawa, M., et al. (2005). "Expression analysis of genes responsible for serotonin signaling in the brain." *Neurobiology of Disease* 19(3): 378-385.
- Imeraj, L., et al. (2012). "Altered circadian profiles in attention-deficit/hyperactivity disorder: An integrative review and theoretical framework for future studies." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36(8): 1897-1919.
- Ioannidis, J. P. A. (2005). "Why most published research findings are false." *Plos Medicine* 2(8): 696-701.
- Ioannidis, J. P. A. (2014). Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis » *Lancet* 383: 166-175.
- Isaacs, E. B., et al. (2001). "Calculation difficulties in children of very low birthweight - A neural correlate." *Brain* 124: 1701-1707.
- Ivanov, I., et al. (2010). "Morphological Abnormalities of the Thalamus in Youths With Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *American Journal of Psychiatry* 167(4): 397-408.
- Ivanov, I., et al. (2014). "Methylphenidate and brain activity in a reward/conflict paradigm: Role of the insula in task performance." *European Neuropsychopharmacology* 24(6): 897-906.
- Jaakkola, J. J. K., et al. (2001). "Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration." *Environmental Health Perspectives* 109(6): 557-561.
- Jacobson, L., et al. (2011). "Activation of Inhibition: Diminishing Impulsive Behavior by Direct Current Stimulation over the Inferior Frontal Gyrus." *Journal of Cognitive Neuroscience* 23(11): 3380-3387.
- Jadam, A. R., et al. (1999). "Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Evidence report/technology assessment (Summary)*(11): i-viii, 1-341.
- Jensen, J., et al. (2003). "Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli." *Neuron* 40(6): 1251-1257.
- Johnston, B. A., et al. (2014). "Brainstem Abnormalities in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Support High Accuracy Individual Diagnostic Classification." *Human Brain Mapping* 35(10): 5179-5189.
- Karalunas, S. L., et al. (2014). "Subtyping Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using Temperament Dimensions Toward Biologically Based Nosologic Criteria." *Jama Psychiatry* 71(9): 1015-1024.
- Karalunas, S. L., et al. (2014). "Annual Research Review: Reaction time variability in ADHD and autism spectrum disorders: measurement and mechanisms of a proposed trans-diagnostic phenotype." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 55(6): 685-710.

Karoum, F., et al. (1994). "3-METHOXYTYRAMINE IS THE MAJOR METABOLITE OF RELEASED DOPAMINE IN THE RAT FRONTAL-CORTEX - REASSESSMENT OF THE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS ON THE DYNAMICS OF DOPAMINE RELEASE AND METABOLISM IN THE FRONTAL-CORTEX, NUCLEUS-ACCUMBENS, AND STRIATUM BY A SIMPLE 2-POOL MODEL." *Journal of Neurochemistry* 63(3): 972-979.

Kaufman, J., et al. (1997). "Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36(7): 980-988.

Kaufmann, L. and H.-C. Nuerk (2008). "Basic number processing deficits in ADHD: a broad examination of elementary and complex number processing skills in 9-to 12-year-old children with ADHD-C." *Developmental Science* 11(5): 692-699.

Keller, S. S. and N. Roberts (2009). "Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites." *Journal of Anthropological Sciences* 87: 127-151.

Killeen, P. R., et al. (2013). "A behavioral neuroenergetics theory of ADHD." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37(4): 625-657.

Klein, R. G., et al. (2012). "Clinical and Functional Outcome of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder 33 Years Later." *Archives of General Psychiatry* 69(12): 1295-1303.

Knowlton, B. J., et al. (1996). "A neostriatal habit learning system in humans." *Science* 273(5280): 1399-1402.

Kobel, M., et al. (2010). "Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: Does the temporal lobe play a key role?" *Psychiatry Research-Neuroimaging* 183(3): 230-236.

Konrad, K., et al. (2005). "Clinical evaluation of subjective and objective changes in motor activity and attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a double-blind methylphenidate trial." *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15(2): 180-190.

Konrad, K., et al. (2007). "Long-term effects of methylphenidate on neural networks associated with executive attention in children with ADHD: Results from a longitudinal functional MRI study." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46(12): 1633-1641.

Konrad, K., et al. (2006). "Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: Evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study." *Biological Psychiatry* 59(7): 643-651.

Kuczenski, R. and D. S. Segal (1997). "Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: Comparison with amphetamine." *Journal of Neurochemistry* 68(5): 2032-2037.

Kuczenski, R. and D. S. Segal (2002). "Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate: Preferential effects on extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine." *Journal of Neuroscience* 22(16): 7264-7271.

Kuntsi, J., et al. (2001). "Psychological mechanisms in hyperactivity: I response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else?" *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 42(2): 199-210.

Laatikainen, L. M., et al. (2013). "Sexually Dimorphic Effects of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibition on Dopamine Metabolism in Multiple Brain Regions." *Plos One* 8(4).

Lachman, H. M. (2008). "Does COMT val(158)met Affect Behavioral Phenotypes: Yes, No, Maybe?" *Neuropsychopharmacology* 33(13): 3027-3029.

Lachman, H. M., et al. (1996). "Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders." *Pharmacogenetics* 6(3): 243-250.

Lahey, B. B., et al. (2009). "Using epidemiologic methods to test hypotheses regarding causal influences on child and adolescent mental disorders." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50(1-2): 53-62.

Lang, U. E., et al. (2007). "Gender-dependent association of the functional catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype with sensation seeking personality trait." *Neuropsychopharmacology* 32(9): 1950-1955.

Lange, N., et al. (1997). "Variability of human brain structure size: Ages 4-20 years." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 74(1): 1-12.

Langley, K., et al. (2010). "Genotype Link With Extreme Antisocial Behavior The Contribution of Cognitive Pathways." *Archives of General Psychiatry* 67(12): 1317-1323.

Langley, K., et al. (2005). "Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review." *Minerva pediatrica* 57(6): 359-371.

Laufer, M. W. and E. Denhoff (1957). "HYPERKINETIC BEHAVIOR SYNDROME IN CHILDREN." *Journal of Pediatrics* 50(4): 463-474.

Lawrence, A. D., et al. (1998). "Cognitive functions and corticostriatal circuits: Insights from Huntington's disease." *Trends in Cognitive Sciences* 2(10): 379-388.

Leadbeater, B. J., et al. (1999). "A multivariate model of gender differences in adolescents' internalizing and externalizing problems." *Developmental Psychology* 35(5): 1268-1282.

Lee, S., et al. (2014). "Validity of the Sluggish Cognitive Tempo Symptom Dimension in Children: Sluggish Cognitive Tempo and ADHD-Inattention as Distinct Symptom Dimensions." *Journal of Abnormal Child Psychology* 42(1): 7-19.

- Lehéricy, S., et al. (2006). "Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches." *Cerebral Cortex* 16(2): 149-161.
- Lenroot, R. K., et al. (2007). "Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence." *Neuroimage* 36(4): 1065-1073.
- Lesch, K. P., et al. (1996). "Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region." *Science* 274(5292): 1527-1531.
- Levy, F., et al. (2005). "Gender differences in ADHD subtype comorbidity." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44(4): 368-376.
- Lifford, K. J., et al. (2008). "Parent-child relationships and ADHD symptoms: A longitudinal analysis." *Journal of Abnormal Child Psychology* 36(2): 285-296.
- Lifford, K. J., et al. (2009). "Parent-child hostility and child ADHD symptoms: a genetically sensitive and longitudinal analysis." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50(12): 1468-1476.
- Linnet, K. M., et al. (2006). "Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder." *Archives of Disease in Childhood* 91(8): 655-660.
- Linssen, A. M. W., et al. (2014). "Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17(6): 961-977.
- Liu, I. Y., et al. (2011). "Striatal volumes in pediatric bipolar patients with and without comorbid ADHD." *Psychiatry Research - Neuroimaging* 194(1): 14-20.
- Ludolph, A. G., et al. (2008). "Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: A 3,4-dihydroxy-6-[18F]fluorophenyl-L-alanine PET study." *Neuroimage* 41(3): 718-727.
- Luman, M., et al. (2005). "The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: A review and theoretical appraisal." *Clinical Psychology Review* 25(2): 183-213.
- Mackey, S. and M. Paulus (2013). "Are there volumetric brain differences associated with the use of cocaine and amphetamine-type stimulants?" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37(3): 300-316.
- Mackey, S., et al. (2014). "A voxel-based morphometry study of young occasional users of amphetamine-type stimulants and cocaine." *Drug and Alcohol Dependence* 135: 104-111.
- Maguire, E. A., et al. (2000). "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(8): 4398-4403.
- Maguire, E. A., et al. (2006). "London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis." *Hippocampus* 16(12): 1091-1101.
- Mahone, E. M., et al. (2011). "A Preliminary Neuroimaging Study of Preschool Children with ADHD." *Clinical Neuropsychologist* 25(6): 1009-1028.
- Makris, N., et al. (2010). "Anterior Cingulate Volumetric Alterations in Treatment-Naive Adults With ADHD A Pilot Study." *Journal of attention disorders* 13(4): 407-413.

Maldjian, J. A., et al. (2003). "An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets." *Neuroimage* 19(3): 1233-1239.

Mannisto, P. T. and S. Kaakkola (1999). "Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors." *Pharmacological Reviews* 51(4): 593-628.

Marcus, D. K. and T. D. Barry (2011). "Does Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Have a Dimensional Latent Structure? A Taxometric Analysis." *Journal of Abnormal Psychology* 120(2): 427-442.

Martel, M. M. (2009). "Research Review: A new perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder: Emotion dysregulation and trait models." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 50(9): 1042-1051.

Martel, M. M. and J. T. Nigg (2006). "Child ADHD and personality/temperament traits of reactive and effortful control, resiliency, and emotionality." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 47(11): 1175-1183.

Masuda, M., et al. (2003). "High-performance liquid chromatography-fluorescent assay of catechol-O-methyltransferase activity in rat brain." *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 376(7): 1069-1073.

Mattay, V. S., et al. (2003). "Catechol O-methyltransferase val(158)-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(10): 6186-6191.

Max, J. E., et al. (2002). "Putamen Lesions and the Development of Attention-Deficit/Hyperactivity Symptomatology." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41(5): 563-571.

McAlonan, G. M., et al. (2007). "Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: A voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 154(2): 171-180.

McBurnett, K., et al. (2001). "Symptom properties as a function of ADHD type: An argument for continued study of Sluggish Cognitive Tempo." *Journal of Abnormal Child Psychology* 29(3): 207-213.

McGowan, J. C. (2008). "Basic Principles of Magnetic Resonance Imaging." *Neuroimaging Clinics of North America* 18(4): 623-636.

McGuire, P. K. and K. Matsumoto (2004). "Functional neuroimaging in mental disorders." *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 3(1): 6-11.

Mechelli, A., et al. (2005). "Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications." *Current Medical Imaging Reviews* 1(2): 105-113.

Mechelli, A., et al. (2009). "Genetic Vulnerability to Affective Psychopathology in Childhood: A Combined Voxel-Based Morphometry and Functional Magnetic Resonance Imaging Study." *Biological Psychiatry* 66(3): 231-237.

Mesulam, M. M. (1999). "Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events (vol B 354, pg 1325, 1999)." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 354(1392): 2083-2083.

Michelson, D., et al. (2002). "Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study." *American Journal of Psychiatry* 159(11): 1896-1901.

Mick, E., et al. (2002). "Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41(4): 378-385.

Miller, E. K. and J. D. Cohen (2001). "An integrative theory of prefrontal cortex function." *Annual Review of Neuroscience* 24: 167-202.

Millichap, J. G. (2008). "Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Pediatrics* 121(2): E358-E365.

Miyachi, S., et al. (1997). "Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement." *Experimental Brain Research* 115(1): 1-5.

Monuteaux, M. C., et al. (2009). "Genetic Risk for Conduct Disorder Symptom Subtypes in an ADHD Sample: Specificity to Aggressive Symptoms." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48(7): 757-764.

Nakano, K. (2000). "Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions." *Brain and Development* 22(SUPPL. 1): S5-S16.

Nakao, T., et al. (2011). "Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication." *American Journal of Psychiatry* 168(11): 1154-1163.

Narr, K. L., et al. (2009). "Widespread Cortical Thinning Is a Robust Anatomical Marker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48(10): 1014-1022.

Navari, S. and P. Dazzan (2009). "Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings." *Psychological Medicine* 39(11): 1763-1777.

Nigg, J. T. (2001). "Is ADHD a disinhibitory disorder?" *Psychological Bulletin* 127(5): 571-598.

Nigg, J. T., et al. (2005). "Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes?" *Biological Psychiatry* 57(11): 1224-1230.

Nikolas, M. A. and S. A. Burt (2010). "Genetic and Environmental Influences on ADHD Symptom Dimensions of Inattention and Hyperactivity: A Meta-Analysis." *Journal of Abnormal Psychology* 119(1): 1-17.

O'Connor, T. G., et al. (2000). "Attachment disorder behavior following early severe deprivation: Extension and longitudinal follow-up." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39(6): 703-712.

O'Doherty, J., et al. (2004). "Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning." *Science* 304(5669): 452-454.

Olsson, C. A., et al. (2005). "Association between the COMT Val(158)Met polymorphism and propensity to anxiety in an Australian population-based longitudinal study of adolescent health." *Psychiatric Genetics* 15(2): 109-115.

Olsson, C. A., et al. (2007). "COMT Val(158)Met and 5HTTLPR functional loci interact to predict persistence of anxiety across adolescence: results from the Victorian Adolescent Health Cohort Study." *Genes Brain and Behavior* 6(7): 647-652.

Onnink, A. M. H., et al. (2014). "Brain alterations in adult ADHD: Effects of gender, treatment and comorbid depression." *European Neuropsychopharmacology* 24(3): 397-409.

Opmeer, E. M., et al. (2013). "Influence of COMT val158met Genotype on the Depressed Brain during Emotional Processing and Working Memory." *Plos One* 8(9).

Overmeyer, S., et al. (2001). "Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network." *Psychological Medicine* 31(8): 1425-1435.

Pan, C. Y., et al. (2009). "Fundamental Movement skills in children diagnosed with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 39(12): 1694-1705.

Panizzon, M. S., et al. (2009). "Distinct Genetic Influences on Cortical Surface Area and Cortical Thickness." *Cerebral Cortex* 19(11): 2728-2735.

Panksepp, J. (2007). "Can PLAY diminish ADHD and facilitate the construction of the social brain?" *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 16(2): 57-66.

Paus, T. (2005). "Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence." *Trends in Cognitive Sciences* 9(2): 60-68.

Paus, T., et al. (2008). "OPINION Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?" *Nature Reviews Neuroscience* 9(12): 947-957.

Peng, X., et al. (2013). "Extreme Learning Machine-Based Classification of ADHD Using Brain Structural MRI Data." *Plos One* 8(11).

Pennington, B. F. and S. Ozonoff (1996). "Executive functions and developmental psychopathology." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 37(1): 51-87.

- Perlov, E., et al. (2008). "Hippocampus and amygdala morphology in adults with attention-deficit hyperactivity disorder." *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 33(6): 509-515.
- Piccinelli, M. and G. Wilkinson (2000). "Gender differences in depression - Critical review." *British Journal of Psychiatry* 177: 486-492.
- Pliszka, S. R. (2005). "The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 57(11): 1385-1390.
- Pliszka, S. R., et al. (2006). "Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment." *American Journal of Psychiatry* 163(6): 1052-1060.
- Polanczyk, G., et al. (2007). "The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis." *American Journal of Psychiatry* 164(6): 942-948.
- Pooley, E. C., et al. (2007). "The met(158) allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis." *Molecular Psychiatry* 12(6): 556-561.
- Posner, J., et al. (2014). "A multimodal MRI study of the hippocampus in medication-naïve children with ADHD: What connects ADHD and depression?" *Psychiatry Research-Neuroimaging* 224(2): 112-118.
- Posner, M. I. and S. E. Petersen (1990). "THE ATTENTION SYSTEM OF THE HUMAN BRAIN." *Annual Review of Neuroscience* 13: 25-42.
- Prasad, V., et al. (2013). "How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis." *European Child & Adolescent Psychiatry* 22(4): 203-216.
- Proal, E., et al. (2011). "Brain Gray Matter Deficits at 33-Year Follow-up in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Established in Childhood." *Archives of General Psychiatry* 68(11): 1122-1134.
- Qian, Q. J., et al. (2009). "Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample." *Behavioral and Brain Functions* 5.
- Qiu, A., et al. (2009). "Basal Ganglia Volume and Shape in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *American Journal of Psychiatry* 166(1): 74-82.
- Radua, J., et al. (2014). "Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry." *Neuroimage* 86: 81-90.
- Reimherr, F. W., et al. (2005). "Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine." *Biological Psychiatry* 58(2): 125-131.
- Reimherr, F. W., et al. (2007). "Double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder." *Journal of Clinical Psychiatry* 68(1): 93-101.

Reiss, A. L., et al. (1996). "Brain development, gender and IQ in children - A volumetric imaging study." *Brain* 119: 1763-1774.

Reuter, M., et al. (2005). "The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: A molecular genetic approach." *Behavioural Brain Research* 164(1): 93-99.

Reuter, M., et al. (2006). "Molecular genetics support Gray's personality theory: the interaction of COMT and DRD2 polymorphisms predicts the behavioural approach system." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9(2): 155-166.

Rhee, S. H. and I. D. Waldman (2002). "Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies." *Psychological Bulletin* 128(3): 490-529.

Rhee, S. H., et al. (2008). "Test of alternative hypotheses explaining the comorbidity between attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder." *Journal of Abnormal Child Psychology* 36(1): 29-40.

Rivkin, M. J. (2000). "Developmental neuroimaging of children using magnetic resonance techniques." *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 6(1): 68-80.

Romanos, M., et al. (2010). "Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample." *Journal of Epidemiology and Community Health* 64(3): 269-273.

Rubia, K., et al. (2014). "Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation." *Expert Review of Neurotherapeutics* 14(5): 519-538.

Rubia, K., et al. (2014). "Effects of Stimulants on Brain Function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Biological Psychiatry* 76(8): 616-628.

Rubia, K., et al. (2010). "Disorder-Specific Dysfunction in Right Inferior Prefrontal Cortex During Two Inhibition Tasks in Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Compared to Boys with Obsessive-Compulsive Disorder." *Human Brain Mapping* 31(2): 287-299.

Rubia, K., et al. (2009). "Shared and disorder-specific brain dysfunctions in conduct disorder compared to ADHD." *European Neuropsychopharmacology* 19: S202-S202.

Rubia, K., et al. (2009). "Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task." *Neuropharmacology* 57(7-8): 640-652.

Rubia, K., et al. (2011). "Methylphenidate Normalizes Fronto-Striatal Underactivation During Interference Inhibition in Medication-Naïve Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder." *Neuropsychopharmacology* 36(8): 1575-1586.

Rubia, K., et al. (2011). "Methylphenidate Normalizes Frontocingulate Underactivation During Error Processing in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biological Psychiatry* 70(3): 255-262.

Rubia, K., et al. (2008). "Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Psychiatry* 165(7): 889-897.

Rubia, K., et al. (1999). "Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI." *American Journal of Psychiatry* 156(6): 891-896.

Rubia, K., et al. (2003). "Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection." *Neuroimage* 20(1): 351-358.

Rubia, K., et al. (2005). "Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD." *American Journal of Psychiatry* 162(6): 1067-1075.

Rubia, K., et al. (2009). "Disorder-Specific Dissociation of Orbitofrontal Dysfunction in Boys With Pure Conduct Disorder During Reward and Ventrolateral Prefrontal Dysfunction in Boys With Pure ADHD During Sustained Attention." *American Journal of Psychiatry* 166(1): 83-94.

Rubia, K., et al. (2001). "Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity." *British Journal of Psychiatry* 179: 138-143.

Rucklidge, J. J. (2010). "Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Psychiatric Clinics of North America* 33(2): 357-+.

Russell, V., et al. (1995). "Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder - the spontaneously hypertensive rat." *Brain Research* 676(2): 343-351.

Rutter, M., et al. (2007). "Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non-deprived adoptees. III. Quasi-autism." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(12): 1200-1207.

Sadasivan, S., et al. (2012). "Methylphenidate exposure induces dopamine neuron loss and activation of microglia in the basal ganglia of mice." *Plos One* 7(3).

Salatino-Oliveira, A., et al. (2012). "Catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism is associated with disruptive behavior disorders among children and adolescents with ADHD." *Journal of Neural Transmission* 119(6): 729-733.

Sasayama, D., et al. (2010). "Neuroanatomical correlates of attention-deficit-hyperactivity disorder accounting for comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64(4): 394-402.

Schachar, R., et al. (2002). "Attention-deficit hyperactivity disorder: Critical appraisal of extended treatment studies." *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie* 47(4): 337-348.

Schachter, H. A., et al. (2001). "How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis." *Canadian Medical Association Journal* 165(11): 1475-1488.

- Schaer, M., et al. (2008). "A surface-based approach to quantify local cortical gyrification." *Ieee Transactions on Medical Imaging* 27(2): 161-170.
- Scheres, A., et al. (2007). "Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biological Psychiatry* 61(5): 720-724.
- Schiffer, B., et al. (2011). "Disentangling Structural Brain Alterations Associated With Violent Behavior From Those Associated With Substance Use Disorders." *Archives of General Psychiatry* 68(10): 1039-1049.
- Schlaug, G., et al. (1995). "INCREASED CORPUS-CALLOSUM SIZE IN MUSICIANS." *Neuropsychologia* 33(8): 1047-&.
- Schmitt, J., et al. (2011). "Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus." *Allergy* 66(3): 404-411.
- Schweren, L. J. S., et al. (2013). "MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *European Neuropsychopharmacology* 23(10): 1151-1164.
- Seeley, W. W., et al. (2007). "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control." *Journal of Neuroscience* 27(9): 2349-2356.
- Seidman, L. J., et al. (2011). "Gray Matter Alterations in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Identified by Voxel Based Morphometry." *Biological Psychiatry* 69(9): 857-866.
- Seidman, L. J., et al. (2006). "Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging." *Biological Psychiatry* 60(10): 1071-1080.
- Selemon, L. D. (2013). "A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function." *Translational Psychiatry* 3.
- Semrud-Clikeman, M., et al. (2014). "Volumetric MRI Differences in Treatment Naïve and Chronically Treated Adolescents With ADHD-Combined Type." *Journal of attention disorders* 18(6): 511-520.
- Semrud-Clikeman, M., et al. (2006). "Volumetric MRI differences in treatment-naïve vs chronically treated children with ADHD." *Neurology* 67(6): 1023-1027.
- Sergeant, J. A. (2005). "Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: A critical appraisal of the cognitive-energetic model." *Biological Psychiatry* 57(11): 1248-1255.
- Shallice, T., et al. (2008). "The multiple dimensions of sustained attention." *Cortex* 44(7): 794-805.
- Sharp, D. J., et al. (2010). "Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(13): 6106-6111.

Shaw, P., et al. (2014). "Mapping the Development of the Basal Ganglia in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 53(7): 780-789.

Shaw, P., et al. (2007). "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(49): 19649-19654.

Shaw, P., et al. (2011). "Cortical Development in Typically Developing Children With Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity: Support for a Dimensional View of Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *American Journal of Psychiatry* 168(2): 143-151.

Shaw, P., et al. (2008). "Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex." *Journal of Neuroscience* 28(14): 3586-3594.

Shaw, P., et al. (2006). "Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Archives of General Psychiatry* 63(5): 540-549.

Shaw, P., et al. (2012). "Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 72(3): 191-197.

Shaw, P. and C. Rabin (2009). "New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging." *Current Psychiatry Reports* 11(5): 393-398.

Shaw, P., et al. (2009). "Psychostimulant Treatment and the Developing Cortex in Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *American Journal of Psychiatry* 166(1): 58-63.

Shaw, P., et al. (2014). "Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *American Journal of Psychiatry* 171(3): 276-293.

Shaw, P., et al. (2009). "Effects of the Val(158)Met catechol-O-methyltransferase polymorphism on cortical structure in children and adolescents." *Molecular Psychiatry* 14(4): 348-349.

Sikstrom, S. and G. Soderlund (2007). "Stimulus-dependent dopamine release in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Psychological Review* 114(4): 1047-1075.

Silberg, J., et al. (1996). "Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 37(7): 803-816.

Silk, T., et al. (2005). "Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study." *British Journal of Psychiatry* 187: 282-283.

Simmonds, D. J., et al. (2008). "Meta-analysis of Go/No-go tasks, demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent." *Neuropsychologia* 46(1): 224-232.

Sjowall, D., et al. (2013). "Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54(6): 619-627.

Skogli, E. W., et al. (2013). "ADHD in girls and boys - gender differences in co-existing symptoms and executive function measures." *Bmc Psychiatry* 13.

Smalley, S. L. (1997). "Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: Autism and attention-deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Human Genetics* 60(6): 1276-1282.

Smith, A. B., et al. (2006). "Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Psychiatry* 163(6): 1044-1051.

Smith, A. K., et al. (2009). "Advances in Genetic Studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Current Psychiatry Reports* 11(2): 143-148.

Sobel, L. J., et al. (2010). "Basal Ganglia Surface Morphology and the Effects of Stimulant Medications in Youth With Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *American Journal of Psychiatry* 167(8): 977-986.

Soderlund, G., et al. (2007). "Listen to the noise: noise is beneficial for cognitive performance in ADHD." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48(8): 840-847.

Solanto, M. V., et al. (2001). "The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: A supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD." *Journal of Abnormal Child Psychology* 29(3): 215-228.

Soliva, J. C., et al. (2010). "Quantitative MR analysis of caudate abnormalities in pediatric ADHD: Proposal for a diagnostic test." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 182(3): 238-243.

Sollner, T., et al. (1993). "SNAP RECEPTORS IMPLICATED IN VESICLE TARGETING AND FUSION." *Nature* 362(6418): 318-324.

Somerville, L. H. and B. J. Casey (2010). "Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems." *Current Opinion in Neurobiology* 20(2): 236-241.

Sonuga-Barke, E. J. S. (2003). "The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27(7): 593-604.

Sonuga-Barke, E. J. S., et al. (2010). "Beyond the Dual Pathway Model: Evidence for the Dissociation of Timing, Inhibitory, and Delay-Related Impairments in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49(4): 345-355.

Sonuga-Barke, E. J. S., et al. (2013). "Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments." *American Journal of Psychiatry* 170(3): 275-289.

Sonuga-Barke, E. J. S. and F. X. Castellanos (2007). "Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31(7): 977-986.

Sonuga-Barke, E. J. S., et al. (2003). "Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms?" *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42(11): 1335-1342.

Sonuga-Barke, E. J. S. and J. M. Halperin (2010). "Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention?" *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51(4): 368-389.

Sonuga-Barke, E. J. S., et al. (2008). "Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: Nosologic and diagnostic implications." *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 17(2): 367-+.

Sonugabarke, E. J. S., et al. (1992). "HYPERACTIVITY AND DELAY AVERSION .1. THE EFFECT OF DELAY ON CHOICE." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 33(2): 387-398.

Sowell, E. R., et al. (2003). "Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder." *The Lancet* 362(9397): 1699-1707.

Spencer, T. J., et al. (2013). "Effect of Psychostimulants on Brain Structure and Function in ADHD: A Qualitative Literature Review of Magnetic Resonance Imaging-Based Neuroimaging Studies." *Journal of Clinical Psychiatry* 74(9): 902-917.

Staller, J. and S. V. Faraone (2006). "Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: Epidemiology and management." *CNS Drugs* 20(2): 107-123.

Stein, M. B., et al. (2005). "COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits." *Neuropsychopharmacology* 30(11): 2092-2102.

Stemme, A., et al. (2007). "The neuronal dynamics underlying cognitive flexibility in set shifting tasks." *Journal of Computational Neuroscience* 23(3): 313-331.

Sterzer, P., et al. (2007). "A structural neural deficit in adolescents with conduct disorder and its association with lack of empathy." *Neuroimage* 37(1): 335-342.

Stevens, M. C. and E. Haney-Caron (2012). "Comparison of brain volume abnormalities between ADHD and conduct disorder in adolescence." *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 37(6): 389-398.

Stevenson, J. (1992). "EVIDENCE FOR A GENETIC ETIOLOGY IN HYPERACTIVITY IN CHILDREN." *Behavior Genetics* 22(3): 337-344.

Stoy, M., et al. (2011). "Reward processing in male adults with childhood ADHD-a comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects." *Psychopharmacology* 215(3): 467-481.

Stringaris, A. and R. Goodman (2009). "Mood lability and psychopathology in youth." *Psychological Medicine* 39(8): 1237-1245.

Sullivan, M. A. and F. Rudnik-Levin (2001). "Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse - Diagnostic and therapeutic considerations." *Adult Attention Deficit Disorder* 931: 251-270.

Sun, L., et al. (2012). "Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder." *Psychiatry Research-Neuroimaging* 201(2): 120-127.

Surman, C. B. H., et al. (2013). "Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study." *Attention deficit and hyperactivity disorders* 5(3): 273-281.

Swanson, J., et al. (2011). "Understanding the Effects of Stimulant Medications on Cognition in Individuals with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Decade of Progress." *Neuropsychopharmacology* 36(1): 207-226.

Swanson, J. M., et al. (2007). "Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: Brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis." *Neuropsychology Review* 17(1): 39-59.

Swanson, J. M., et al. (1993). "EFFECT OF STIMULANT MEDICATION ON CHILDREN WITH ATTENTION-DEFICIT DISORDER - A REVIEW OF REVIEWS." *Exceptional Children* 60(2): 154-162.

Taurines, R., et al. (2010). "Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Attention deficit and hyperactivity disorders* 2(4): 267-289.

Teicher, M. H., et al. (2000). "Functional deficits in basal ganglia of children with attention deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry." *Nature Medicine* 6(4): 470-473.

Thapar, A., et al. (2013). "Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD?" *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54(1): 3-16.

Thapar, A., et al. (2003). "Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring." *American Journal of Psychiatry* 160(11): 1985-1989.

Thapar, A., et al. (2001). "Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design." *British Journal of Psychiatry* 179: 224-229.

Thapar, A., et al. (1999). "Genetic basis of attention deficit and hyperactivity." *British Journal of Psychiatry* 174: 105-111.

Thapar, A., et al. (2005). "Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Archives of General Psychiatry* 62(11): 1275-1278.

Thapar, A., et al. (2005). "The genetics of attention deficit hyperactivity disorder." *Human Molecular Genetics* 14: R275-R282.

Thapar, A. and M. Rutter (2009). "Do prenatal risk factors cause psychiatric disorder? Bewary of causal claims." *British Journal of Psychiatry* 195(2): 100-101.

- Thunstrom, M. (2002). "Severe sleep problems in infancy associated with subsequent development of attention-deficit/hyperactivity disorder at 5.5 years of age." *Acta Paediatrica* 91(5): 584-592.
- Tian, L. X., et al. (2006). "Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder." *Neuroscience Letters* 400(1-2): 39-43.
- Tricomi, E. M., et al. (2004). "Modulation of Caudate Activity by Action Contingency." *Neuron* 41(2): 281-292.
- Tunbridge, E. M., et al. (2006). "Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val(158)Met and beyond." *Biological Psychiatry* 60(2): 141-151.
- Uddin, L. Q., et al. (2008). "Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD." *Journal of Neuroscience Methods* 169(1): 249-254.
- Vaidya, C. J., et al. (1998). "Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(24): 14494-14499.
- Valera, E. M., et al. (2010). "Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD." *American Journal of Psychiatry* 167(1): 86-94.
- Valera, E. M., et al. (2007). "Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 61(12): 1361-1369.
- Van Geuns, R. J. M., et al. (1999). "Basic principles of magnetic resonance imaging." *Progress in Cardiovascular Diseases* 42(2): 149-156.
- Vijayraghavan, S., et al. (2007). "Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory." *Nature Neuroscience* 10(3): 376-384.
- Villablanca, J. R. (2010). "Why do we have a caudate nucleus?" *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 70(1): 95-105.
- Villemonteix, T., et al. (2014). "Is Emotional Dysregulation a Component of Attention Deficit / Hyperactivity Disorder." *Encéphale*.
- Volkow, N. D., et al. (2008). "Methylphenidate Decreased the Amount of Glucose Needed by the Brain to Perform a Cognitive Task." *Plos One* 3(4).
- Volkow, N. D., et al. (1998). "Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate." *American Journal of Psychiatry* 155(10): 1325-1331.
- Volkow, N. D., et al. (2002). "Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: Therapeutic implications." *Synapse* 43(3): 181-187.
- Volkow, N. D., et al. (2001). "Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain." *Journal of Neuroscience* 21(2): U1-U5.

- Volkow, N. D., et al. (2009). "Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: Clinical Implications." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 302(10): 1084-1091.
- Volkow, N. D., et al. (2007). "Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD." *Neuroimage* 34(3): 1182-1190.
- Voormolen, E. H. J., et al. (2010). "Voxel-based morphometry and automated lobar volumetry: The trade-off between spatial scale and statistical correction." *Neuroimage* 49(1): 587-596.
- Wager, T. D., et al. (2003). "Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: A meta-analysis of findings from neuroimaging." *Neuroimage* 19(3): 513-531.
- Wahlstedt, C., et al. (2009). "Heterogeneity in ADHD: Neuropsychological Pathways, Comorbidity and Symptom Domains." *Journal of Abnormal Child Psychology* 37(4): 551-564.
- Wahlstrom, D., et al. (2007). "Variations in the catechol O-methyltransferase polymorphism and prefrontally guided behaviors in adolescents." *Biological Psychiatry* 61(5): 626-632.
- Wang, J., et al. (2007). "Characterizing Anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry." *American Journal of Neuroradiology* 28(3): 543-547.
- Wellington, T. M., et al. (2006). "Magnetic resonance imaging volumetric analysis of the putamen in children with ADHD. Combined type versus control." *Journal of attention disorders* 10(2): 171-180.
- White, T. P., et al. (2014). "Sex Differences in COMT Polymorphism Effects on Prefrontal Inhibitory Control in Adolescence." *Neuropsychopharmacology* 39(11): 2560-2569.
- Whitwell, J. L. (2009). "Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain." *Journal of Neuroscience* 29(31): 9661-9664.
- Wilens, T. E. (2008). "Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28(3): S46-S53.
- Wilke, M., et al. (2008). "Template-O-Matic: A toolbox for creating customized pediatric templates." *Neuroimage* 41(3): 903-913.
- Willcutt, E. G., et al. (2005). "Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review." *Biological Psychiatry* 57(11): 1336-1346.
- Willcutt, E. G., et al. (2012). "Validity of DSM-IV Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptom Dimensions and Subtypes." *Journal of Abnormal Psychology* 121(4): 991-1010.
- Willcutt, E. G., et al. (2001). "A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of Abnormal Psychology* 110(1): 157-172.
- Winkler, A. M., et al. (2010). "Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies." *Neuroimage* 53(3): 1135-1146.
- Wolraich, M. L., et al. (2001). "Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Pediatrics* 108(4): 883-892.

Wood, S., et al. (2014). "Psychostimulants and Cognition: A Continuum of Behavioral and Cognitive Activation." *Pharmacological Reviews* 66(1): 193-221.

Wrase, J., et al. (2003). "Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: A functional magnetic resonance imaging study." *Neuroscience Letters* 348(1): 41-45.

Yang, J., et al. (2009). "The relationship between theory of mind and executive function in a sample of children from mainland China." *Child psychiatry and human development* 40(2): 169-182.

Yang, P., et al. (2008). "Absence of gender effect on children with attention-deficit/hyperactivity disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry." *Psychiatry Research - Neuroimaging* 164(3): 245-253.

Zentall, S. (1975). "OPTIMAL STIMULATION AS THEORETICAL BASIS OF HYPERACTIVITY." *American Journal of Orthopsychiatry* 45(4): 549-563.

Zentall, S. S. and M. J. Meyer (1987). "SELF-REGULATION OF STIMULATION FOR ADD-H CHILDREN DURING READING AND VIGILANCE TASK-PERFORMANCE." *Journal of Abnormal Child Psychology* 15(4): 519-536.

Zentall, S. S. and J. H. Shaw (1980). "EFFECTS OF CLASSROOM NOISE ON PERFORMANCE AND ACTIVITY OF 2ND-GRADE HYPERACTIVE AND CONTROL CHILDREN." *Journal of Educational Psychology* 72(6): 830-840.

Zhang, T. and C. Davatzikos (2013). "Optimally-Discriminative Voxel-Based Morphometry significantly increases the ability to detect group differences in schizophrenia, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease." *Neuroimage* 79: 94-110.

Annexes

1. Supplementary material, study 3:

Supplemental Table 1 Demographic characteristics of participants: TD vs. ADHD.

	TD (n=25)		ADHD (n=38)		
%Male	48%		58%		.60 ^a
	Mean	SD	Mean	SD	P-value
Age, years	9.8	1.1	10.4	1.4	.09
IQ	109.9 ^b	8.3	105.8	10.8	.13
SES	2.6	0.5	2.4	0.7	.15

Abbreviations: ADHD, Attention-deficit/Hyperactivity Disorder; IQ, Intelligence quotient; SD, Standard deviation; SES, Socio-economic status; TD, Typically developing

a: Pearson χ^2 test. Age, IQ and SES were analyzed using Student t-tests; b: one data missing

Supplemental Table2. Whole brain group differences, $p < .001$ uncorrected, with an extent threshold of 121 voxels.

Brain region	L/R	MNI Coordinates			K	Z - value
<i>TD > ADHD</i>						
Insula/Inferior frontal gyrus	R	41	20	-9	699	4.03
Superior frontal gyrus	R	17	-6	57	328	3.55
Middle frontal gyrus	L	-35	5	66	160	3.44
<i>(TD < ADHD)</i>						
<i>Met > Val</i>						
Postcentral gyrus	R	35	-39	57	767	4.24
Cerebellum_6	R	-35	-40	-36	292	3.63
<i>(Met < Val)</i>						
<i>GenotypeXdiagnosis interaction</i>						
Insula	L	-39	-4	1	311	3.59
Cerebellum_6	L	-35	-31	-38	148	3.54
<i>TD > ADHD Met-carriers</i>						
Insula/Inferior frontal gyrus	R	41	18	-11	1018	4.83
<i>(TD < ADHD Met-carriers)</i>						
<i>TD > ADHD Val/Val</i>						
Inferior frontal gyrus	R	39	33	-20	188	3.56
<i>TD < ADHD Val/Val</i>						
Caudate Nucleus	R	9	23	3	160	3.70

Abbreviations: BA- Brodmann Area; L/R – left/right; MNI- Montreal Neurological Institute; k- cluster size